

UNTERSUCHUNGEN ZUM REFRAKTÄRVERHALTEN
DES RECHTEN VENTRIKELS AM MENSCHEN MIT
PROGRAMMIERTER VENTRIKELSTIMULATION

ASTRID C. VOGLER

1985

*Liss
München*

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. E. Buchborn

Untersuchungen zum Refraktärverhalten des rechten
Ventrikels am Menschen mit programmierter
Ventrikelsestimulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Astrid C. Vogler
aus
Ingolstadt
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. K. Theisen
Mitberichterstatter:	Professor Dr. E. Buchborn
Dekan:	Professor Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	11.03.1986

Herrn Professor Dr. med. Karl Theisen danke ich für die Überlassung des Themas und seinen Rat in allen die Arbeit betreffenden Fragen.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Dr. med Joachim Kotzur für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

GLIEDERUNG

	Seite
EINLEITUNG	7
A. Fragestellung	8
B. Grundlagen	10
1. Ionale Mechanismen der Herzaktion	10
2. Die Repolarisationsphase	19
METHODIK	23
A. Patienten	23
B. Definitionen	28
1. Funktionelle und effektive Refraktärperiode	28
2. Gekoppelte und gepaarte Stimulation	32
C. Versuchsaufbau	34
1. Reizgeneratoren	34
2. Detektion und Meßanordnung	34
D. Versuchsablauf	37
E. Auswertung	39
1. Refraktärzeitmessung	39
2. Messung der QT-Zeit	39
3. Vulnerabilitätsprüfung	41
4. Statistische Auswertung	32
F. Kritik der Methode	44

ERGEBNISSE

A.	Einfluß der Stimulationsdauer auf die Refraktärzeit	45
1.	Die ERP nach 4 stimulierten QRS-Komplexen und nach einer Minute Stimulationsdauer	45
2.	Änderung der ERP nach unterschiedlich langer Stimulationsdauer	48
3.	Änderung der ERP im Vergleich zur QT-Zeit	51
B.	Einfluß der Grundfrequenz auf die Refraktärzeit	59
1.	Abhängigkeit der ERP von der spontanen Eigenfrequenz	59
2.	Zusammenhang zwischen Δ ERP und Frequenz bei Vorhofschrütmacher-Rhythmus	59
C.	Grunderkrankung und Refraktärzeit	65
D.	Medikation und Refraktärzeit	68
E.	Vulnerabilität und Refraktärverhalten	70

DISKUSSION	72
------------	----

ZUSAMMENFASSUNG	84
-----------------	----

LITERATURVERZEICHNIS	87
----------------------	----

LEBENS LAUF	105
-------------	-----

EINLEITUNG

Elektrophysiologische Untersuchungen nehmen heute einen immer breiter werdenden Raum in der kardiologischen Diagnostik ein. Noch 1968 schrieb Avenhaus bei der Beschreibung eines klinischen Versuches: "Beim Auftreten von drei oder mehr Extrasystolen ... wurde die Untersuchung beendet" (Avenhaus et al. 1968).

Heute ist gerade die Induktion von Kammertachykardien zu einer bevorzugten Untersuchungsmethode geworden, beispielsweise zur Wirksamkeitsprüfung von Antiarrhythmika. Das ist nur ein Beispiel für die rasche und äußerst heterogene Entwicklung invasiver elektrophysiologischer Untersuchungen. Im einzelnen wird die elektrische Stimulation des Herzens heute zu folgenden Zwecken angewandt (Steinbeck 1983):

- Charakterisierung der elektrophysiologischen Eigenschaften des Reizbildungs- und Reizleitungssystems sowie von Vorhöfen und Kammern
- Induktion und Unterbrechung tachykarder Rhythmusstörungen.
- Analyse der Wirkung von Antiarrhythmika auf die elektrophysiologischen Eigenschaften der verschiedenen Herzabschnitte.

Dabei gilt es zu bedenken, daß - was die letzten beiden Punkte betrifft - die Effektivität und die klinische Relevanz ebenso umstritten sind wie die dabei angewandten Methoden und die von Labor zu Labor differierenden Stimulationsprogramme.

Um die Aussagekraft dieser Untersuchungen zu vereinheitlichen und zu verbessern müssen Ansätze gefunden werden, um die Grundlagen der Elektrophysiologie des menschlichen Herzens einer Klärung näher zu bringen.

Eine wichtige Kenngröße bei der Beurteilung der Herzfunktion und der Effektivität herzwirksamer Medikamente ist die Refraktärzeit. Mit ihrem Zustandekommen, ihrem Verhalten unter Elektrostimulation und ihrer Bedeutung unter klinischen Bedingungen beschäftigt sich diese Arbeit.

A. Fragestellung

Das unterschiedliche Refraktärverhalten verschiedener Abschnitte des Reizleitungssystems spielt bei der Genese ventrikulärer Tachykardien eine wichtige Rolle (Han und Moe 1969, Sasyniuk und Mendez 1971, Gallagher et al. 1972, Cannom et al. 1975, Bissett et al. 1975 und 1978, Simson et al. 1979, Martins und Zipes 1980). Daher basiert der Wirkungsmechanismus vieler Antiarrhythmika auf einer Beeinflussung der Refraktärzeit. Sie wird oft als Indikator für die Medikamentenwirksamkeit herangezogen (Grohmann et al. 1971, Jahrmärker und Theisen 1977, Guss et al. 1976, Rydén et al. 1975, Bissett et al. 1978, Horowitz et al. 1978 und 1980, Amlie et al. 1979, Fisher 1981).

Da die Bedeutung der Refraktärzeit seit langem bekannt ist, wurde schon früh untersucht, von welchen Faktoren ihre Dauer abhängt (Mendez et al. 1956, Rosenblueth 1958).

Neben neuronalen, pharmakologischen und mechanischen Einflüssen wurde immer wieder die Bedeutung der Zykluslänge im Tierexperiment untersucht und kontrovers diskutiert (Gibbs und Johnson 1961, Moore et al. 1965, Han und Moe 1969, Cagin et al. 1973, Boyett und Jewell 1978, Blair et al. 1980, Martins und Zipes 1980, Avitall et al. 1982, Janse et al. 1969).

Auch klinische Studien befaßten sich in wechselnden Ansätzen mit der Frage, von welchen Parametern die Refraktärzeit beeinflusst wird (Denes et al. 1974, Bissett et al. 1975, Cannom et al. 1975, Guss et al. 1976, Wiener et al. 1981, Fleischmann und Grisser 1981).

Die Dauer der Refraktärzeit ist mit der Spontanfrequenz und insbesondere mit der Länge des vorausgehenden Zyklus eng verknüpft; Art und Ausmaß der Beeinflussung sind jedoch noch unklar.

Unser Ziel besteht nun darin, die Verflechtung von Spontanfrequenz, Stimulationsdauer und Refraktärperiode aufzuzeigen. Dazu sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Inwieweit beeinflusst die Dauer der Kammerstimulation die effektive Refraktärperiode am rechten Ventrikel des Menschen?
2. Wie beeinflusst die vor der Kammerstimulation herrschende Frequenz die effektive Refraktärperiode?
3. Wie verhält sich die effektive Refraktärperiode im Vergleich zur QT-Zeit?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen kardialer Grunderkrankung und dem Refraktärverhalten?
5. Läßt sich zwischen Refraktärverhalten und Vulnerabilität unter Stimulationsbedingungen ein Zusammenhang erkennen?

B. Grundlagen

1. Ionale Mechanismen der Herzaktion

Grundlegend für das Verständnis elektrophysiologischer Phänomene am Herzen ist die Kenntnis der an der Zellmembran ablaufenden Vorgänge.

Die Zellen des Arbeitsmyokards und des spezifischen Reizleitungssystems des Herzens werden, wie auch die anderen Zellen des Körpers, durch eine Lipid-Eiweiß-Membran begrenzt, die elektrisch wie ein Isolator wirkt. An dieser, das Zellinnere von der Extrazellulärflüssigkeit trennenden Membran entsteht eine elektrische Potentialdifferenz, das Membranpotential. Die Ionenverteilung im Inneren und außerhalb der Zelle zeigt Tabelle 1.

Die ständige Änderung des Membranpotentials ist die Grundlage der Funktion der Zellen des Reizleitungssystems, nämlich Informationsübertragung, und des Arbeitsmyokards, nämlich Kontraktion (Dudel 1977). Die Ursache der zyklischen Potentialänderung liegt in der sich im Verlauf eines Aktionspotentials verändernden Membranpermeabilität für verschiedene Ionen. Das bedeutet, daß jedes Ion einer charakteristischen Folge von Permeabilitätsänderungen während der verschiedenen Phasen des Herzzyklus unterworfen ist (Hodgkin und Huxley 1952, Weidmann 1955, Deck und Trautwein 1964, Katz 1977).

Die allgemeine Form des myokardialen Aktionspotentials und die dazugehörigen transmembranalen Ionenströme sind vereinfacht in Abb. 1 dargestellt.

	extrazellulär (mM/l)	intrazellulär (mM/l)	Gleichgewichtspotential (mV)
K ⁺	4.1	ca. 137	-95
Na ⁺	145.1	ca. 15	+45
Ca ⁺⁺	1.8	ca. 10 ⁻⁷ M/l	ca. +120
Cl ⁻	115.7	ca. 5	-80

(nach Trautwein 1972)

Tabelle 1

Ionenkonzentration der extra- und intrazellulären Flüssigkeit sowie der das Gleichgewichtspotential der wichtigsten Ionen des Myokard.

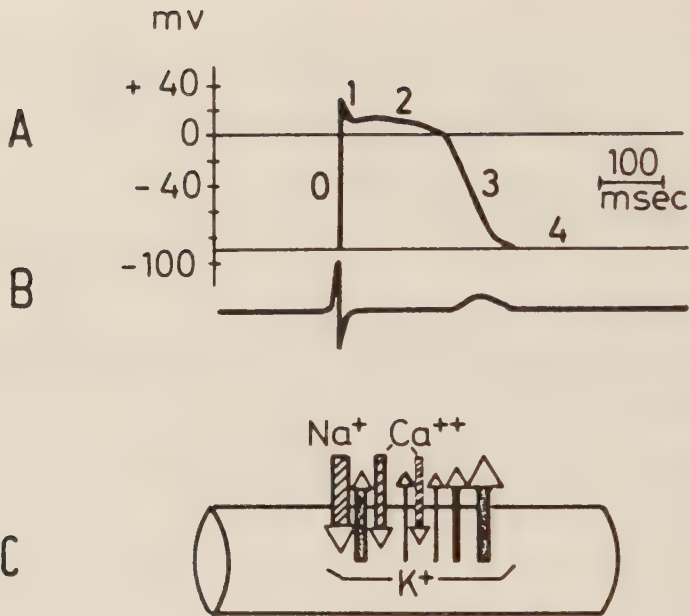


Abbildung 1

- A Das Aktionspotential der Herzmuskelfaser mit den Phasen:
0 = Aufstrich = Depolarisation
1 = initiale Spitze
2 = Plateau
3 = Repolarisation
4 = Ruhepotential.
- B Das dazugehörige Elektrokardiogramm
- C Darunter in großer Vereinfachung die Darstellung der zum Aktionspotential beitragenden Ionenströme an der Myokardfaser.

(nach Hoffmann und Cranefield 1964 und Antoni 1977)

Der Herzzyklus kann in 5 Phasen unterteilt werden, deren ionale Mechanismen im folgenden dargestellt werden sollen, wobei hauptsächlich die Verhältnisse am Ventrikelm yokard berücksichtigt werden.

Der Potentialgradient des Ruhepotentials (Phase 4) wird hauptsächlich durch das Kalium-Gleichgewichtspotential determiniert, da die Membran zu dieser Zeit für Natrium, Calcium und Chlorid weitgehend impermeabel ist (Katz 1977). Der Kaliumüberschuß im Zellinneren führt zu einem Nettoausstrom aus der Zelle, der aber durch den damit sich aufbauenden elektrischen Gradienten limitiert wird. Das Verhältnis der unterschiedlichen Ionenkonzentrationen zu der elektrischen Potentialdifferenz wird durch die Nernstsche Gleichung beschrieben:

$$E_{ion} = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{[Ion_e]}{[Ion_i]}$$

Dabei ist E_{ion} das Gleichgewichtspotential für ein bestimmtes Ion, R die Gaskonstante, T die absolute Temperatur, z die Wertigkeit des Ions und F die Faraday-Konstante (Dudel 1977).

Berechnet man das Gleichgewichtspotential für Kalium, ergibt sich: $E_k = -97$ mV. Dies entspricht in Annäherung dem Ruhepotential (-87 mV) (Irautwein 1973), wobei die Abweichung vom E_k durch einen geringen passiven Natriumeinstrom verursacht wird.

An dieser Stelle muß auch die Rolle der Chloridionen am Zustandekommen des Ruhepotentials erwähnt werden. Die Chloridionen sind an den schnellen Ionenbewegungen des Aktionspotentials nicht beteiligt und man kann zusammenfassend sagen, daß sie sich auf das E_k einrichten und an der Aufrechterhaltung des Ruhepotentials beteiligt sind.

Die K^+ - Na^+ -Pumpe

Wie sich bei der Berechnung des Ruhembranpotentials gezeigt hat, findet entlang dem Potentialgefälle und dem Konzentrationsgradienten von außen nach innen ein ständiger Natriumeinstrom in die Zelle statt, ebenso wie ein permanenter Kaliumausstrom aus der Zelle.

Stünde diesen passiven Ionenströmen kein antagonisierender Mechanismus gegenüber, käme es zu weitreichenden Ionenverschiebungen und zu einem Zusammenbruch des Membranpotentials. Dem wirkt die K^+ - Na^+ -Pumpe entgegen. Sie gleicht durch aktiven Nettotransport von Natrium- und Kaliumionen den ständigen Natriumeinstrom und Kaliumefflux aus (Hodgkin und Keynes 1955). Die Bereitstellung der Energie für den aktiven Transport erfolgt durch Hydrolysierung des energiereichen Adenosintriphosphates (ATP), das den Ionenaustausch über einen Carrier-Mechanismus ermöglicht (Isenberg und Trautwein 1974, Nayler 1975, Deitmer und Ellis 1978). Der Carrier nimmt an der Membraninnenseite pro Molekül ATP 3 Natriumionen auf und gibt sie an der Membranaußenseite ab, wo er gleichzeitig Kaliumionen aufnimmt und in den Intrazellularraum transportiert. Man spricht von einem elektro-neutralen Transport, wenn 3 K^+ -Ionen ausgetauscht werden und von einem elektrogenen Mechanismus, wenn das Verhältnis $Na^+:K^+$ 3:2 oder 3:1 beträgt (Rang und Ritchie 1968).

Das Aktionspotential

Das Aktionspotential ist die elektrophysiologische Antwort der Myokardfaser auf eine elektrische Erregung. Hier liegt der grundsätzliche Unterschied zu den zur Autonomie befähigten Zellen des Reizbildungs- und Reizleitungssystems, bei denen der Erregungsablauf durch Spontandepolarisation induziert wird. Voraussetzung für das Aktionspotential einer Myokardzelle ist, daß eine überschwellige Depolarisationswelle die Faser erreicht (Trautwein 1961). Ist diese Schwelle, die etwa -75 mV beträgt, erreicht, erfolgt eine Depolarisation der gesamten Faser nach dem Alles-oder-Nichts-Ge-

setz, unabhängig von der Stärke des elektrischen Impulses (Schmidt 1977, Katz 1977).

Schnelle Depolarisation - Phase 0

Wie die Potentialdifferenz des Ruhepotentials so basiert auch die Potentialverschiebung beim Aktionspotential auf einer Änderung der Membranleitfähigkeit für die verschiedenen Ionen. Die Theorie der transmembranalen Ionenströme wurde von Hodgkin und Huxley 1952 und Noble 1962 beschrieben (Hodgkin und Huxley 1952, Noble 1962).

Wie die Abbildung 2 zeigt, stellt man sich modellhaft ein Proteinmakromolekül vor, das in der Zellmembran als Kanal für je eine Sorte von Ionen funktioniert. In Abhängigkeit vom Membranpotential richtet sich das Molekül im elektrischen Feld aus und öffnet oder schließt auf diese Weise einen Kanal.

Zu Abbildung 2

Modellschema eines potentialgesteuerten Natriumkanals der Zellmembran.

Der Eingang des Natriumkanals läßt aufgrund seiner negativen Ladung und seiner Größe nur Natriumionen passieren. Die Öffnung des Kanals erfolgt durch Konformationsänderung des Tor-Proteinmoleküls bei Änderung des elektrischen Feldes (Depolarisation).

(modifiziert nach Dudel 1977 und Naumann d'Alnoncourt 1983)

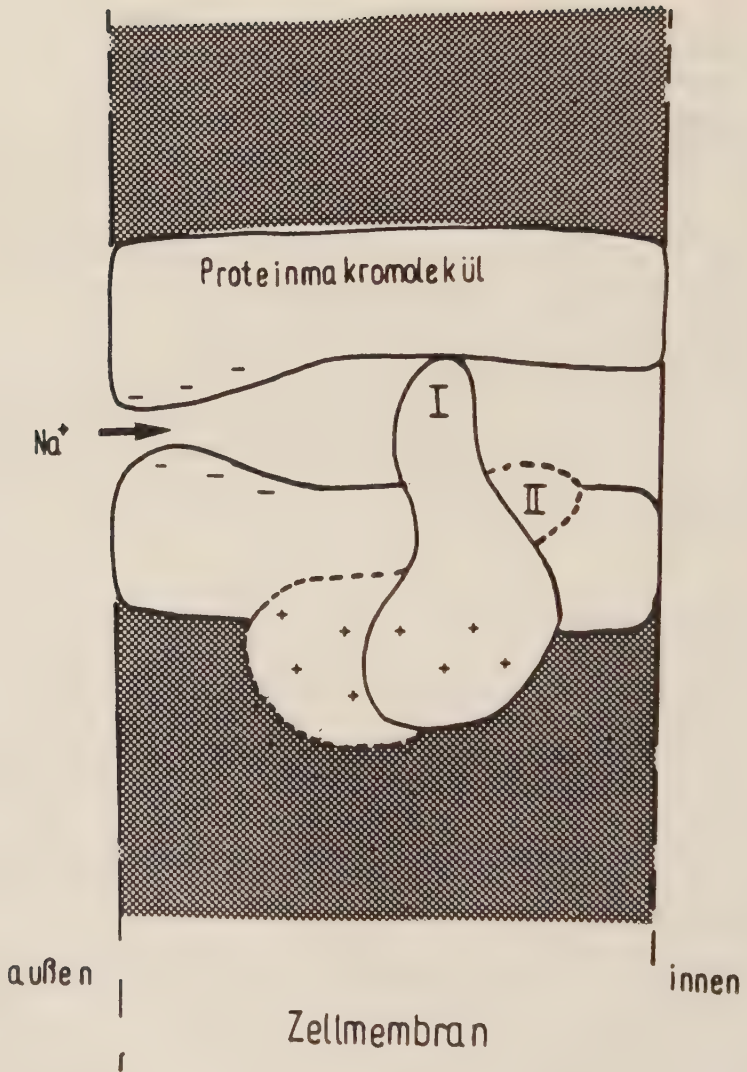


Abbildung 2

In der Phase 0 steigt das Verhältnis der Leitfähigkeit von Natrium zu Kalium sprunghaft von 0.01 auf ca. 10 an (Naumann d'Alnoncourt 1983). Dadurch wird ein rascher Natrium-Einstrom in den Intrazellulärraum bewirkt, was eine Potentialumkehr ausgehend von Ruhepotentialwerten von ca. -90 mV auf eine initiale Spitze von etwa +30 mV bewirkt (Trautwein 1961).

Wie Weidmann 1955 zeigte, hängt die Schnelligkeit der Änderung der Membranleitfähigkeit - und damit die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials - größtenteils von der Potentialdifferenz vor der Depolarisation ab (Weidmann 1955). So ist bei niedrigen Membranpotentialen (z.B. -50 mV) keine Auslösung des Aktionspotentials möglich.

Neben dem schnellen Natriumeinstrom konnte auch ein langsamer Calcium- und Natrium-Einwärtsstrom nachgewiesen werden, der im Gegensatz zum raschen Natriumeinstrom wesentlich länger anhält (Niedergerke 1963, Reuter 1967, Reuter und Scholz 1977, Rougier et al. 1969, New und Trautwein 1972, Trautwein 1973).

Frühe Repolarisation - Phase 1

Ebenso wie die Phase 0 durch das potentialabhängige und Natriumgradienten-abhängige Öffnen schneller Na^+ -Kanäle entsteht, muß man sich auch das Schließen dieser Kanäle nach erfolgter Potentialumkehr von -90 mV auf +30 mV vorstellen. In Purkinje-Fasern entsteht durch diese Inaktivierung des Na^+ -Systems und zusätzlich durch die Aktivierung eines Chloridionen-Auswärtsstromes die Phase 1, die in Abbildung 1 dem Abschnitt von der Spitze des Aktionspotentials bis zum Beginn der Plateauphase entspricht (Trautwein 1962, Peper und Trautwein 1968, Noble und Tsien 1969, Fozzard und Hiraoka 1973, Katz 1977). Im Arbeitsmyokard fehlt der auswärtsgerichtete Cloridstrom, so daß Phase 0 gleich in Phase 2 übergeht (Naumann d'Alnoncourt 1983).

Das Prinzip der Veränderung der Membranleitfähigkeiten für die einzelnen Ionen zeigt Abbildung 3.

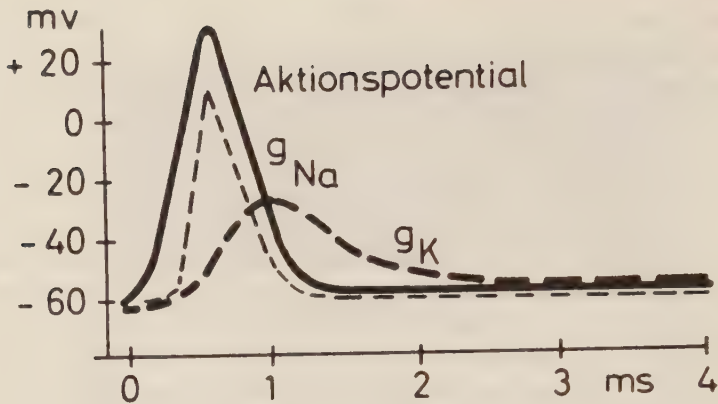


Abbildung 3

Membranleitfähigkeiten für Na⁺ und K⁺ während des Aktionspotentials am Tintenfisch-Riesenaxon.

(modifiziert nach Hodgkin und Huxley 1952)

Das Plateau - Phase 2

Im Gegensatz zur Skelettmuskulatur zeigt der Herzmuskel eine wesentlich längere Dauer der Repolarisationsphase, was ihn vor einer zu schnellen Wiedererregung schützt (Trautwein 1961 und 1973). Dieses Phänomen wird auch als "Nichttetanisierbarkeit des Myokards" bezeichnet.

Die für die Plateauphase verantwortlichen Mechanismen sind im wesentlichen:

1. Ein zusätzlicher langsamer Calciumionen-Einstrom, der den repolarisierendem Kaliumionen-Ausstrom teilweise kompensiert (Carmeliet und Vereecke 1969, Nayler 1975, Surawicz 1983).

2. Eine Verminderung der Kaliumleitfähigkeit bei Depolarisation, besonders im Potentialbereich des Plateaus (Antoni 1977, McDonald und Trautwein 1978).
3. Die zeitunabhängigen auswärtsgerichteten Hintergrundsströme (Noble und Tsien 1969, Naumann d'Alnoncourt 1983).

Die Repolarisation - Phase 3

Die rasche terminale Repolarisationsphase ist charakterisiert durch die Inaktivierung des langsamen Calcium- und Natriumkanals und einem Wiederanstieg der Kaliumpermeabilität, die während der Phasen 0 bis 2 abgefallen war (Deck und Trautwein 1964).

Damit kehrt das Membranpotential zu den Bedingungen des Ruhepotentials (Phase 4) zurück.

2. Die Repolarisationsphase

Das Myokard hat, ebenso wie andere erregbare Gewebe, die Eigenschaft, daß während bestimmter Phasen des Erregungsablaufs seine Ansprechbarkeit auf Reize vermindert oder aufgehoben ist. Diese Zeitspanne wird als Refraktärzeit bezeichnet, wobei man zwischen absoluter und relativer Refraktärzeit unterscheidet.

Während der absoluten Refraktärzeit ist keine fortgeleitete Wiedererregung möglich, unabhängig von der Reizstärke. Im EKG wird die absolute Refraktärzeit etwa durch die Strecke vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Gipfel der T-Welle repräsentiert (Büchner und Effert 1965). Wichtig ist bei dieser Definition die Betonung der fortgeleiteten Erregung, da Untersuchungen von Cranefield und Hoffman darauf hinweisen, daß es keinen Zeitabschnitt während des Herzzyklus gibt, in dem ein genügend langer und starker Stimulus völlig ohne Einfluß auf die Repolarisation ist. Meist handelt es sich dabei um lokale Potentiale (Cranefield und Hoffman

1958). Der Begriff "absolute Refraktärzeit" ist daher etwas unglücklich gewählt (Hoffman und Cranefield 1960).

In der folgenden relativen Refraktärperiode kehrt die Erregbarkeit langsam zurück. Jetzt kann mit genügend großen Reizstromstärken ein neues fortgeleitetes Aktionspotential ausgelöst werden, und zwar desto früher, je größer der angewandte Reiz ist (Schmidt 1977).

Im normalen Herzen schließt sich an die relative Refraktärperiode eine kurze Zeitspanne an, in der die Schwelle für die Wiedererregung etwas niedriger ist als während des Ruhepotentials. Dieses Intervall wird als supernormale Phase bezeichnet. Die Dauer des gesamten Aktionspotentials wird auch "full recovery time" genannt, um die völlige Abgeschlossenheit eines Zyklus und die Rückkehr zum Ausgangspunkt - dem Ruhepotential - zu verdeutlichen.

Die Ursache für die Refraktärität des Herzmuskels liegt vor allem in der Inaktivierung des schnellen Natriumeinstromes während der Repolarisation. Erst bei Werten von ca. -40 mV beginnt die Erholung des Systems. Die Refraktärzeit ist somit vom Potentialgradienten an der Membran abhängig. Sie korreliert eng mit der QRS-Dauer (Dressler und Jonas 1964, Büchner und Effert 1965, Guss et al. 1976, Surawicz 1983).

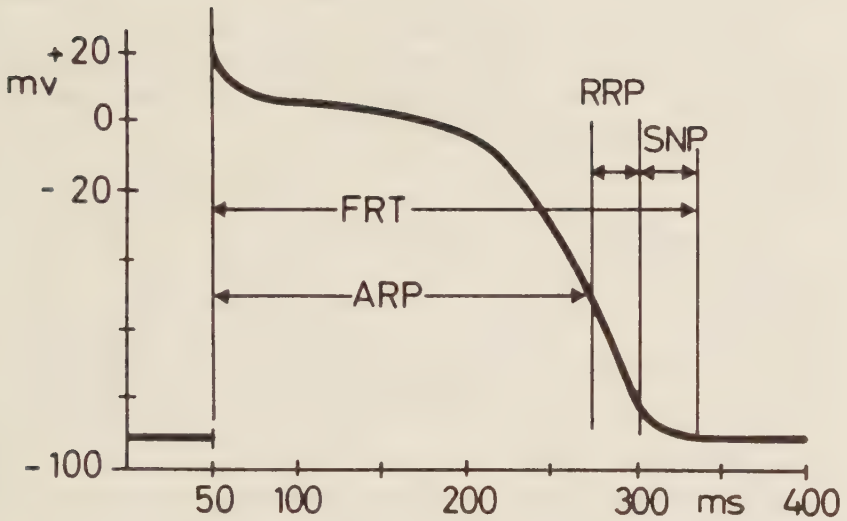


Abbildung 4

Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Aktionspotential und Erregbarkeit.

FRT = full recovery time, entspricht der Dauer des Aktionspotentials

ARP = absolute Refraktärperiode

RRP = relative Refraktärperiode

SNP = supernormale Phase

(nach Hoffman und Cranefield 1960)

Normalwerte für das menschliche Myokard werden als "effektive Refraktärperiode" angegeben, da die zur Bestimmung der absoluten Refraktärzeit notwendigen hohen Stromstärken im klinischen Experiment nicht zur Anwendung kommen. Dagegen wird die effektive Refraktärzeit mit physiologischen Stromstärken, also z.B. der doppelten diastolischen Reizschwellen, bestimmt. Die Problematik der Nomenklatur wird ausführlich im Kapitel "Definitionen" behandelt.

Tabelle 2 zeigt die große Breite von Normalwerten der Refraktärzeit in einer Zusammenstellung verschiedener Arbeiten.

Autor	Anzahl der Patienten	Zykluslänge (ms)	ERP-RV (ms)
Akhtar et al. (1975)	40	600	215
Bissett et al. (1978)	6	520-750	254 $\pm$ 16
Büchner und Effert (1965)	16	600	260-285
Dressler und Jonas (1964)	5	wechselnd	308
Guss et al. (1976)	16	600	240 $\pm$ 6
Fleischmann und Grosser (1981)	10	860	276.5 $\pm$ 27
Kastor et al. (1977)	6	600	242
Rydén et al. (1975)	12	600	252 $\pm$ 10

Tabelle 2

METHODIK

A. Patienten

Neunundzwanzig Patienten wurden der programmierten Ventrikelstimulation unterzogen, davon wurde ein Patient zweimal untersucht.

Das Durchschnittsalter der 24 Männer und 5 Frauen lag bei 47.8 Jahren (von 20 bis 69 Jahre).

Die Indikation zur elektrophysiologischen Untersuchung bestand in der Abklärung von Rhythmusstörungen oder in einer Vulnerabilitätsprüfung, teilweise zur Beurteilung des Therapieerfolges unter Antiarrhythmika.

Alle Patienten waren über die Art der Untersuchung aufgeklärt und hatten ihr zugestimmt.

Von 25 der hier Untersuchten liegen zusätzlich die Befunde der Rechts-Linksherzkatheteruntersuchung einschließlich selektiver Koronarangiographie vor. Dabei lagen bei 8 Patienten die Auswurffrac tion und der enddiastolische Druck im linken Ventrikel im Normbereich. Eine Auswurffrac tion unter 60 % wurde in 8 Fällen gefunden, eine Erhöhung des enddiastolischen Druckes über 13 torr bei 14 Patienten. Bei 13 der Untersuchten wurden hämodynamisch wirksame Koronarstenosen nachgewiesen, Vitien und Kardiomyopathien traten je dreimal auf. Ein Patient zeigte das typische Bild einer Prinzmetal-Angina.

In sechs Fällen erbrachte die Herzkatheteruntersuchung keinen Nachweis einer organischen Herzerkrankung. Bei 11 Patienten wurde im Rahmen der kardialen Diagnostik eine 24-Std-Langzeit-EKG-Analyse durchgeführt (Holter 1961, von Leitner 1983). Nach der Klassifizierung von Lown, die Form und Anzahl ventrikulärer Extrasystolen berücksichtigt, wurde viermal Lown Grad 0, dreimal Lown I, zweimal Lown III und ebenfalls zweimal Lown IVa gefunden (Lown und Wolf 1971).

Existieren vom selben Patienten mehrere 24-Std-EKGs, in denen unterschiedliche Schweregrade der Extrasystolie nachgewiesen wurden, wurde nur das zeitlich und therapiemäßig der elektrophysiologischen Untersuchung entsprechende Langzeit-EKG zur Auswertung herangezogen.

Als zusätzliche Untersuchung wurden die basalen Katecholaminspiegel bei 14 Patienten bestimmt (Peuler und Johnson 1977).

Nr.	Name Alter Geschlecht	Diagnose	EF (%)	LVend (torr)	24-Std- EKG	Medikation
1	M.A. 20 m	Komplexe Rhythmusstörungen	-	-	-	0
2	K.R. 41 m	verl. SKEZ	65	18	Lown I	0
3	T.H. 44 m	KHE	65	17	-	0
4	A.H. 43 m	art. Hypertonie	65	6.5	-	B-Blocker
5	F.A. 61 w	KHE	65	7	Lown I	B-Blocker, Nifedipin
6	F.K. 54 m	KHE	41	14	-	B-Blocker, Nifedipin, Isosorbiddinitrat, Atropin
7	W.G. 54 m	Hypertrophe CMP	65	18	Lown I	Digitalis
8	B.H. 58 w	Mitralinsuff. I°, KHE	65	14	-	Digitalis
9	S.J. 49 m	*	65	7	-	B-Blocker, Nifedipin
10	F.E. 58 m	KHE	65	15	-	B-Blocker, Digitalis Isosorbiddinitrat
11	D.H. 48 m	Coronarspasmen	65	18	Lown 0	0
12	K.E. 58 m	KHE	65	24	Lown 0	B-Blocker, Digitalis Nitroglycerin
13	H.H. 38 m	Sick sinus syndrome	65	7	Lown 0	0

Tabelle 3

Nr.	Name Alter Geschlecht	Diagnose	EF (%)	LVend (torr)	24-Std- EKG	Medikation
14	W.G. 53 m	offenes Foramen ovale, KHE	52	25	LowIVa	B-Blocker, Digitalis, Isosorbiddinitrat, Atropin
15	G.A. 58 m	KHE	65	12	-	B-Blocker, Nifedipin, Isosorbiddinitrat, Atropin
16	K.A. 56 m	KHE	41	14	-	Digitalis, Atropin
17	B.H. 41 m	art. Hypertonie, KHE	57	17	-	B-Blocker, Isosor- biddinitrat, Atropin, prazosin
18	R.P. 69 m	art. Hypertonie, KHE	38	12	-	Nifedipin, Atropin
19	B.T. 53 w	Mitralinsuff. 10, KHE	65	8	-	B-Blocker, Nifedipin, Isosorbidd., Atropin
20	B.E. 51 w	WPW-Syndrom	65	10	LownIII	B-Blocker, Propafenon
21	S.O. 64 m	*	65	10	-	Nifedipin, Isosor- biddinitrat, Atropin
22	E.W. 27 m	Herz wandaneurysma, KHE	47	20	-	B-Blocker, Nifedipin, Atropin
23	T.J. 58 m	Dilatative CMP	33	10	LownIII	Isosorbiddinitrat

Nr.	Name Alter Geschlecht	Diagnose	EF (%)	LVend (torr)	24-Std- EKG	Medikation
24	Z.W. 55 m	KHE	51	10	-	B-Blocker, Nifedipin, Atropin
25	S.M. 35 w	normaler Rechtsherzkatheterbefund	-	-	-	0
26	H.W. 55 m	verl. SKEZ, KHE	-	19	Low n 0	B-Blocker, Nifedipin, Isosorbiddinitrat
27	S.V. 50 m	norm. SKEZ, norm. AV-Überleitung	-	-	-	0
28	K.H. 34 m	rez. Ventrikuläre Tachykardien	-	-	Low n IVa	Flecainide
29	H.R. 55 m	art. Hypertonie	-	12	-	Atropin

Fortsetzung Tabelle 3

Zusammenstellung aller mit programmierter Ventrikelstimulation untersuchten Patienten. Die mit * bezeichneten Patienten wiesen keine organische Herzerkrankung bei der Rechts-Linksherzkatheteruntersuchung und Koronarangiographie auf.

B. Definitionen

1. Funktionelle und effektive Refraktärperiode

Als Refraktärzeit bezeichnet man im allgemeinen die Zeitspanne nach einer elektrischen Depolarisation, während der ein Gewebe nicht wieder erregt werden kann.

Die Benennung der Refraktärzeiten des Reizleitungssystems des Herzens ist noch immer uneinheitlich, so daß für jede Untersuchung eine erneute Festlegung der Begriffe vorgenommen werden muß.

Untersuchungen aus den Anfangszeiten der Elektrostimulation arbeiten entweder nur mit dem Begriff der funktionellen Refraktärperiode (Mendenz et al. 1956, Rosenblueth 1958) oder sie setzen funktionelle und effektive Refraktärperiode (FRP und ERP) gleich (Han 1969, Avenhaus et al. 1968, Grohmann 1973).

FRP und ERP werden dabei als die kürzeste Zeitspanne zwischen zwei stimulierten Impulsen verstanden, nach der der Zweitimpuls von einer Depolarisation gefolgt ist. Auch einige neuere Arbeiten definieren ERP in diesem Sinne (Spear et al. 1973, Avitall et al. 1982).

Einen anderen Aspekt hebt die folgende Definition hervor: Sind bei der Messung Stimulations- und Ableitort nicht identisch, so wird die gemessene Größe als FRP bezeichnet. In sie gehen die Leitungseigenschaften der im Leitungsweg liegenden Strukturen mit ein. Die ERP dagegen ist eine vom Ableitort unabhängige Größe. Nur wenn Stimulations- und Detektionsort identisch sind, sind FRP und ERP gleichzusetzen (nach Hoffmann et al. 1957 und Lüderitz 1979).

J.W. Hurst verwendet die Begriffe im Sinne einer Differenzierung der Refraktärzeit von Vorhof und Kammer. Er defi-

niert ERP als das kürzeste Vorhofintervall, das eine Antwort im Vorhof hervorruft, die zum Ventrikel fortgeleitet wird. Die FRP dagegen ist das kürzeste Kammerintervall, das aus einem fortgeleiteten Vorhofimpuls resultiert (Hurst 1978).

Die oben beschriebenen Begriffsstimmungen werden nur selten verwendet. Dagegen haben sich folgende Definitionen bei einem Großteil der Autoren durchgesetzt (Jahrmärker 1977, Dressler und Jonas 1964, Wit et al. 1970, Cagin et al. 1973, Denes et al. 1974, Bissett et al. 1975, Rydén et al. 1975, Akhtar et al. 1975, Guss et al. 1976, Seipel 1978, Fisher 1981, Wiener et al. 1981, Greenspan et al. 1981, Burgess et al. 1972, Theisen et al. 1984, Steinbeck 1983).

Auch wir beziehen uns im weiteren auf diese Definitionen:

Als funktionelle Refraktärperiode (FRP) bezeichnet man den kürzesten Abstand zwischen Eigenschlag und vorzeitigem Impuls (R_1S_1) oder zwischen zwei stimulierten Impulsen (S_1S_2), bei dem S_2 gerade noch mit einer Depolarisation des distalen Abschnittes des Reizleitungssystem beantwortet wird.

Die effektive Refraktärperiode (ERP) beschreibt das längste R_1S_1 - oder S_1S_2 -Intervall, bei dem S_2 gerade nicht mehr zur Depolarisation des distalen Reizleitungsabschnittes führt. Eine vergleichende Gegenüberstellung zeigt das Beispiel in Abbildung 5.

FRP und ERP müßten sich idealerweise nähern und schließlich zusammenfallen. Dies konnten wir bei einigen Patienten gut beobachten, wie Abbildung 6 zeigt.

Andererseits wurden auch größere Diskrepanzen zwischen FRP und ERP beschrieben, z.B. bei Untersuchungen mit Chinidin, Procainamid und bei Veränderungen der Zykluslänge (Denes et al. 1974, Bissett 1975, Simson et al. 1979). Diese Unterschiede beziehen sich aber nur auf die Refraktärzeiten des AV-Knotens und nicht auf die von uns gemessene Refraktärzeit des rechten Ventrikels.

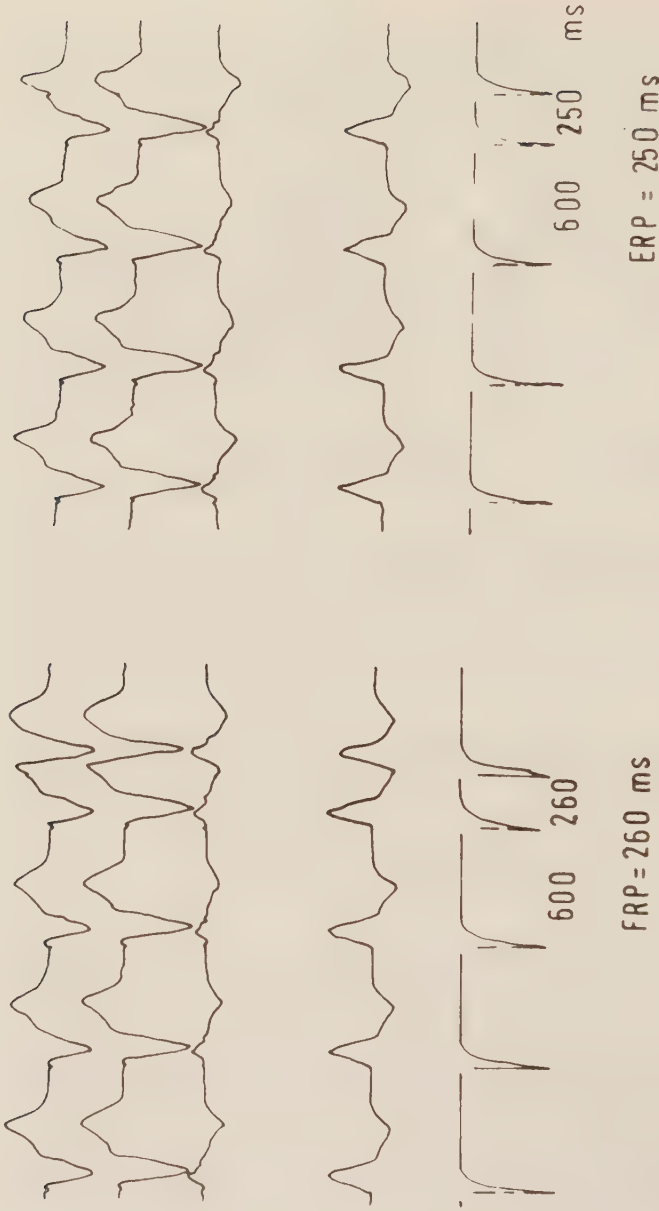


Abbildung 5

Bei einer Zykluslänge von 600 ms wird ein vorzeitiger Stimulus mit einem Koppelungsintervall von 260 ms gerade noch beantwortet. FRP = 260 ms.

Hier fällt der vorzeitige Extrastimulus in die unerregbare Phase des Ventrikels: ERP = 250 ms.

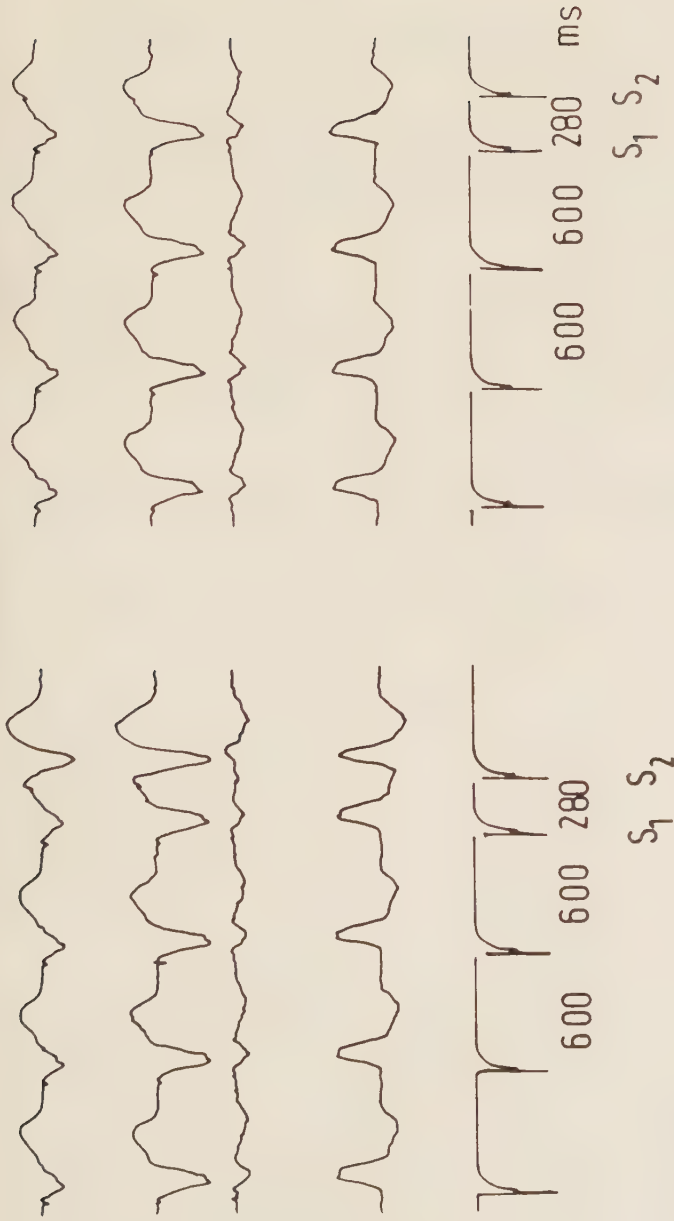


Abbildung 6

Bei diesem Patienten fallen FRP und ERP zusammen: der Teststimulus mit einem Kopplungsintervall von 280 ms führt nicht in jedem Fall zu einer fortgeleiteten Erregung.

2. Gekoppelte und gepaarte Stimulationstechnik

Unter gekoppelter Stimulation versteht man die Auslösung eines vorzeitigen Extraschlagen (S_1) nach einem Eigenschlag (R_1). Das Kopplungsintervall kann dabei starr festgelegt sein oder der Länge des vorausgehenden Zyklus proportional gewählt werden.

Bei der gepaarten Stimulation folgt ein vorzeitiger Schlag (S_2) wahlweise einem oder mehreren stimulierten Impulsen ($S_1 \dots x$) einer festgelegten Grundfrequenz (Avenhaus et al. 1968, Theisen et al. 1974, Seipel 1978).

Diese Stimulationsart wendeten auch wir an.

Die Unterschiede der beiden Methoden werden in Abbildung 7 verdeutlicht.

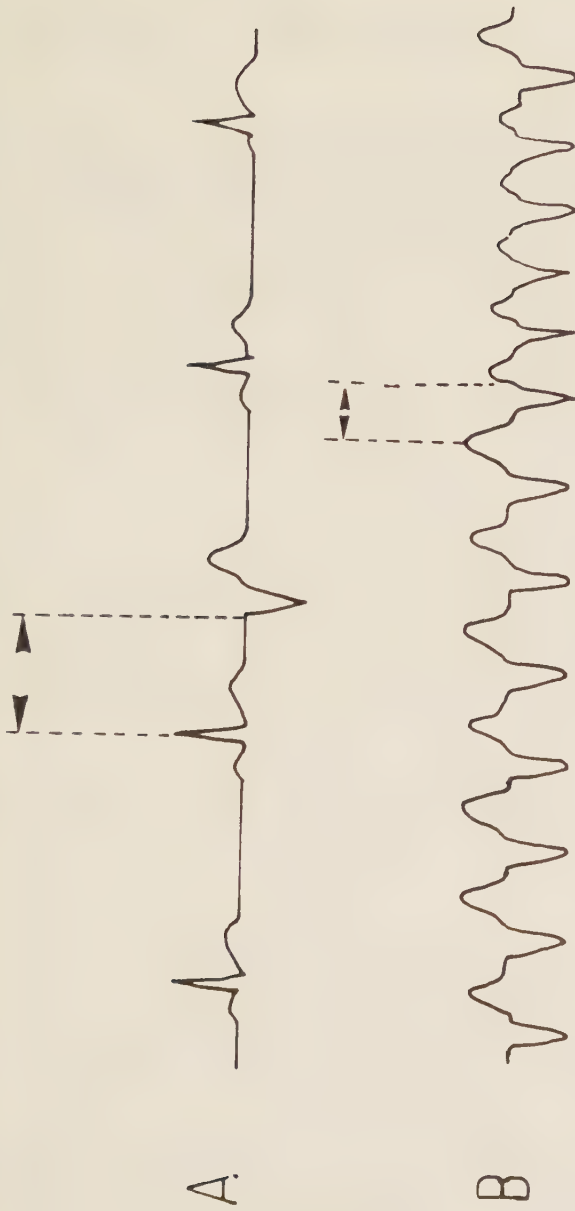


Abbildung 7

- A: Gekoppelte Stimulation. Der nach dem markierten Intervall einfallende vorzeitige Extrastimulus folgt auf einen Eigenschlag.
- B: Gekoppelte Stimulation. Bei einem Schrittmacher-induzierten Rhythmus wird nach dem markierten Intervall eine Serie von 5 vorzeitigen Extrastimuli abgegeben.

C. Versuchsaufbau

1. Reizgeneratoren

Für klinisch-elektrophysiologische Untersuchungen muß ein Stimulationsgerät mindestens folgende Bedingungen erfüllen (Seipel 1978, Steinbeck 1983):

Der Doppelimpulsgenerator muß aus Sicherheitsgründen batteriegetrieben sein. Er muß die Dauerstimulation mit konstanter Zykluslänge sowie die gekoppelte und gepaarte Stimulationstechnik erlauben, wobei die Kopplungsintervalle auch mehrfacher Extrastimuli in einem weiten Bereich varierbar sein müssen (Theisen et al. 1974).

Wir verwendeten den orthorhythmischen Schrittmacher der Firma Savita, Paris, Modell G 2.

Stimulation und Detektion erfolgten bipolar über eine Schrittmachersonde, die in der üblichen Seldinger-Technik via V. femoralis in die Spitze des rechten Ventrikels gelegt wurde (Conti und Grossmann 1980). Die Rechteckimpulse waren von 1 ms Dauer und doppelter diastolischer Reizschwelle.

Für die Vorhofstimulation verwendeten wir einen externen temporären Schrittmacher des Typs Chronocor III der Firma Cordis.

2. Detektion und Meßanordnung

Während der Untersuchung erfolgte die Beobachtung des Oberflächen-EKG und bei einem Teil der Patienten auch das Aortendruckes ständig über Oszilloskop-Monitore.

Die vom Stimulationsgerät an den Ventrikel abgegebenen Impulse wurden über den bipolaren Elektrodenkatheter, der

gleichermaßen zur Stimulation und Ableitung diente, detektiert und simultan zum Oberflächen-EKG aufgezeichnet.

Zur Registrierung der Ableitungen I, II, III, V₂ und V₅ des Oberflächen-EKG und der intrakardial abgeleiteten Detektionslinie verwendeten wir eine 6-Kanal-Düsendifektschreiber mit integrierten Verstärkungs- und Filtereinheit (Siemens Minograph Cardirex 6 I), der eine verzögerungsfreie Aufzeichnung ermöglicht.

Versuchsaufbau

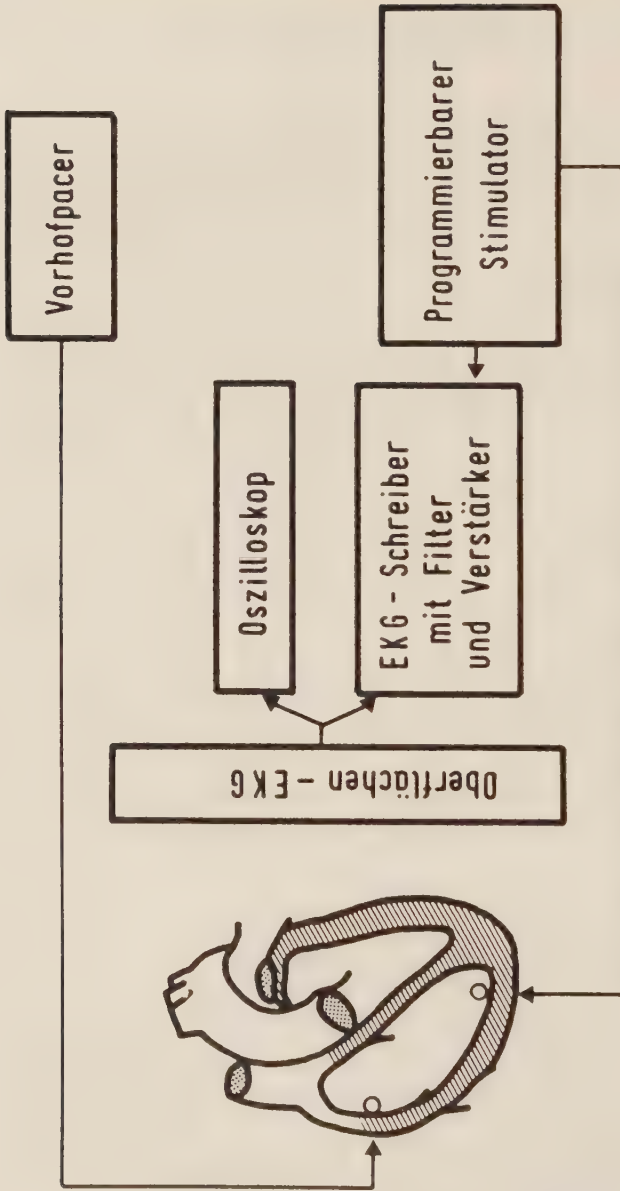


Abbildung 8

D. Versuchsablauf

25 von 29 Patienten wurden vor dem elektrophysiologischen Programm einer routinemäßigen Herzkatheteruntersuchung unterzogen, die einen Rechtsherzkatheter mit Druckmessung, einen Linksherzkatheter mit linksventrikulärem Angiogramm und die selektive Koronarangiographie beinhaltet.

Platzierung der Sonde im Ventrikel

Unter Bildwandlerkontrolle wird eine bipolare Stimulations- und Detektionssonde im rechten Ventrikel platziert, wobei der Zugang im allgemeinen über die rechte V. femoralis gewählt wird. Die korrekte Sondenlage wird angenommen, wenn

- a) sich die Sonde optisch am vereinbarten Stimulationsort darstellt,
- b) alle Impulse übernommen und weitergeleitet werden und zu Kontraktionen des Myokards führen, die sich im EKG als gleichförmige Schrittmacherkomplexe darstellen.

Die Sondenlage wird nach der erstmaligen Einstellung nicht mehr verändert. Kommt es im Verlauf der weiteren Untersuchung zur Sondendislokation, werden die Meßwerte, die nach der Reposition der Sonde erhalten werden, nicht mehr zur Auswertung herangezogen.

Platzierung der Sonde im Vorhof

Eine bipolare Schrittmachersonde wird an die laterale Wand des hohen rechten Vorhofs gelegt, wobei auf eine exakte Platzierung zu achten ist, um eine abnorme Erregungsausbreitung zu verhindern (Janse 1969, Denes et al. 1974).

Die Bestimmung der Reizschwelle

Die Reizschwelle von Vorhof und Kammer wird bestimmt. Sie liegt im allgemeinen bei 0.5-1 mA. Stimuliert wird mit der doppelten diastolischen Reizschwellenstromstärke, also ca.

1-3 mA. Nun folgt eine mindestens fünfminütige Pause, um Artefakte durch die mechanischen und elektrischen Manipulationen zu vermeiden.

Die Kammerstimulation

Der Programm beginnt mit der Bestimmung der ERP des rechten Ventrikels, wobei wir die heute zur Refraktärzeitmessung übliche Technik der vorzeitigen Einzelstimulation anwenden. Dabei wird nach einer festfrequenten Kammerstimulation von definierter Dauer ein vorzeitiger Impuls (S_2) gegeben, wobei das Kopplungsintervall zum stimulierten Grundrhythmus (S_1S_2 -Intervall) kontinuierlich in Schritten von 5 ms verkürzt wird.

Es wird zuerst die ERP nach 4 stimulierten Komplexen gemessen, dann eine Minute lang stimuliert und wieder die ERP unter fortlaufender Ventrikelstimulation bestimmt. Die Zykluslänge der Kammerstimulation beträgt normalerweise 600 ms. Nach insgesamt dreiminütiger Stimulationsdauer erfolgt eine erneute ERP-Bestimmung. Es folgt eine mindestens dreiminütige Pause, daran schließt sich eine Kontrollmessung des ERP-Wertes nach 4 stimulierten Komplexen an.

Die Kammerstimulation mit gleichzeitiger Vorhofstimulation

Im zweiten Teil der Untersuchung wird der Eigenrhythmus des Patienten durch einen stimulierten Vorhofrhythmus ersetzt. 10 von insgesamt 29 Patienten durchliefen zusätzlich dieses Programm. Um störende Interferenzen von Eigenrhythmus und stimulierten Vorhofrhythmus zu vermeiden, muß die Vorhofschrtrittmacherfrequenz wenigstens um 20 Schläge pro Minute höher als der Sinusrhythmus gewählt werden.

Nach einer fünfminütigen Vorhofstimulation wird wie im ersten Teil des Programmes verfahren: Die ERP wird nach 4 stimulierten QRS-Komplexen und nach einer und drei Minuten Dauerstimulation gemessen. Danach folgen wieder drei Minuten Pause und es werden Kontrollwerte für die ERP nach 4 Stimuli ermittelt.

E. Auswertung

1. Refraktärzeitmessung

Über die Stimulationssonde im rechten Ventrikel werden die Schrittmacherimpulse detektiert und als Detektionslinie synchron zum Oberflächen-EKG aufgezeichnet. Wie man in Abbildung 9 sieht, kann man aus dieser Registrierung folgendes ablesen:

1. den Abstand zwischen stimulierten Grundrhythmus (S_1) und vorzeitigem Extraschlag (S_2),
2. das Refraktärverhalten des Ventrikels, d.h. ob der vorzeitige Extrastimulus beantwortet wird oder nicht.

Bei diesem Verfahren der gepaarten Stimulation entfällt der systematische Fehler der Leitungszeit, der bei der gekoppelten Stimulation einberechnet werden muß (Theisen 1975, Jahrmärker 1977): Bei gekoppelter Stimulation muß die Ausbreitungszeit der normal geleiteten Erregung von der Vorhof-Kammergrenze bis zur Detektionselektrode berücksichtigt werden; bei gepaarter Stimulation jedoch entstehen beide Impulse an der gleichen Stelle des Ventrikels (Avenhaus et al. 1968).

In unserem Beispiel (Abbildung 9) beträgt das S_1S_2 -Intervall 260 ms, der Impuls führt nicht zu einer Kammerkontraktion, S_2 liegt also innerhalb der Refraktärzeit des Myokards. Aus einer Vielzahl solcher Messungen wird schließlich die ERP bestimmt.



Abbildung 9

Beispiel für eine typische EKG-Aufzeichnung. Das Stimulationsintervall beträgt konstant 600 ms, der vorzeitige Extraschlag wird mit einem Kopplungsintervall von 260 ms abgegeben.

Die Detektionslinie mißt intrakardial alle Impulse des Stimulationsgerätes.

2. Messung der QT-Zeit

Da die Exaktheit der QT-Messung - und damit der Wert dieses Parameters - umstritten ist und das Messen der QT-Zeit große Probleme aufwirft, haben wir die QT-Zeit unter folgenden Bedingungen und den daraus erwachsenden Einschränkungen gemessen:

Bei jedem Patienten wurde unter den Ableitungen I, II, III, V₂ und V₅ die jeweils längste und am besten zu beurteilende QT-Zeit herausgesucht und immer in dieser Abteilung (meist III) gemessen. (Zur Methode der Messung vergleiche Abildskov 1979 und Simonson et al. 1962).

Da sich selbst bei sorgfältigen Messungen und wiederholten Vergleichen meistens für die QT-Zeit eines Patienten in der jeweiligen Ableitung bei gleicher Frequenz und Stimulationsdauer unterschiedliche Werte ergaben, wird nicht eine "QT-Zeit", sondern ein "Bereich der QT-Zeit" angegeben, der alle gemessenen Werte einschließt. (Zum Problem der QT-Zeit-Messung vergleiche Manion et al. 1980, Ahnve 1982 und Rozkevec 1982.)

3. Vulnerabilitätsprüfung

Bei der Beurteilung der Neigung zu ventrikulären Rhythmusstörungen, insbesondere ventrikulären Tachykardien, kommt neben dem 24-Std-Langzeit-EKG in den letzten Jahren immer häufiger die programmierte Ventrikelstimulation zum Einsatz (Drew et al. 1977, Greene et al. 1978, Farshidi et al. 1980, Horowitz et al. 1980, Fisher 1981, Surawicz 1982).

Das von uns verwendete Verfahren besteht in kontinuierlicher Ventrikelstimulation mit einzelnen vorzeitig einfallenden Extraschlägen. Folgende Arten repetitiver Antwort sind wie bei allen Formen der Kammerstimulation möglich (Greene et al. 1978, Vandepol et al. 1980, Ruskin et al. 1981, Livelli et al. 1982):

1. Die repetitive ventrikuläre Antwort (RVR) mit 1-5 spontanen ventrikulären Extrasystolen (VES)
2. Die sich in weniger als 60 Sekunden selbst terminierende ventrikuläre Tachykardie (VT) ab 6 spontanen VES
3. Die nur medikamentös oder durch Cardioversion zu beendende Tachykardie
4. Torsade de pointes: Eine anfallsartig auftretende, meist schnelle (mehr als 200 Schläge/min), irreguläre und sich selbst terminierende VT, bei der sich charakteristischerweise der QRS-Komplex ständig in Form, Dauer, Amplitude und Richtung ändert (Krikler 1976, Naumann d'Alnoncourt 1982 und 1983).
5. Das Kammerflimmern.

Die Vulnerabilitätsprüfung mittels eines vorzeitigen Extraschlages wurde sowohl bei kontinuierlicher Kammerstimulation als auch nach 4 stimulieren Komplexen durchgeführt.

Ein Beispiel für eine repetitive Antwort zeigt Abbildung 10.

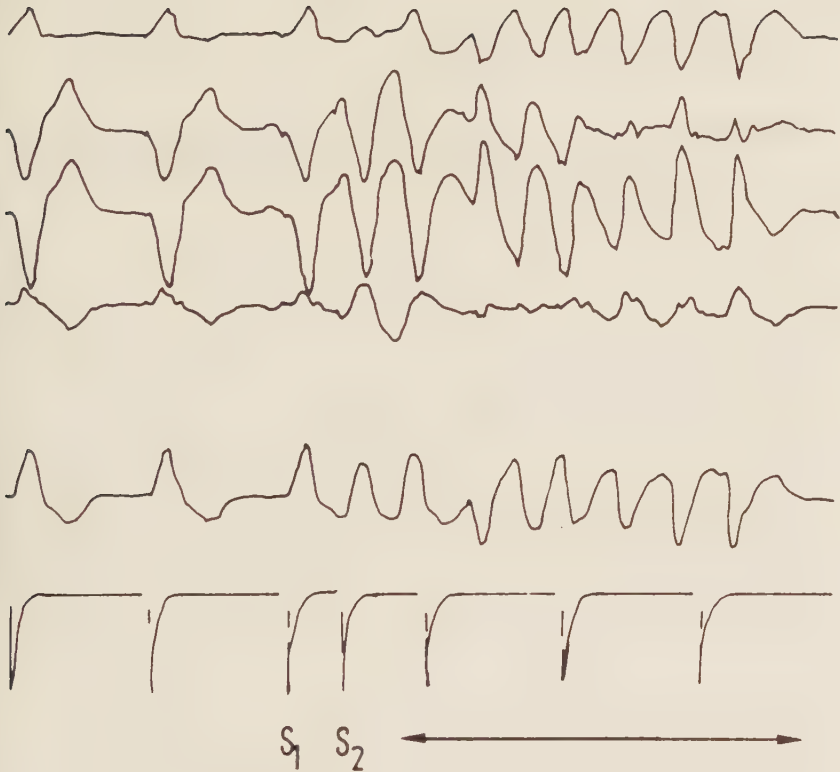


Abbildung 10

Beispiel für eine sich selbst terminierende ventrikuläre Tachykardie, ausgelöst durch den vorzeitigen Extrastimulus S₂. Die Dauer der Tachykardie ist durch den Pfeil markiert.

4. Statistische Auswertung

Die Differenz der effektiven Refraktärperiode und der QT-Werte nach Kurzzeit- bzw. Dauerstimulation wurden mit Hilfe des gepaarten t-Tests untersucht.

Unterschiede der ERP bei Patienten mit und ohne Medikation errechneten wir anhand des t-Tests für unverbundene Stichproben (Sachs 1978).

F. Kritik der Methode

Klinische Untersuchungen werfen ganz andere Probleme auf als das Tierexperiment. So orientierten sich tierexperimentelle Studien hauptsächlich am technisch Durchführbaren, während Untersuchungen am Menschen durch andere Faktoren limitiert werden, besonders durch Unbedenklichkeit und Zumutbarkeit für den Patienten.

So wäre die Beobachtung des Einflusses kardinal wirksamer Pharmaka auf die Refraktärzeit durch das Vermeiden von Wirkstoffkombinationen einfacher und aussagekräftiger geworden; da jedoch dieser Einfluß nur ein Unterpunkt und nicht das Hauptziel der Untersuchung war, wurde bei mehreren Patienten auf das Absetzen ihrer gewohnten Medikation verzichtet.

Auch war es im Rahmen dieser Arbeit nur möglich, die Kurzzeitstimulation (4 stimulierte QRS-Komplexe) mit der Dauerstimulation von einer Minute zu vergleichen. Eine eingehendere Untersuchung von 1, 2, 3 usw. bis zu etwa 200 stimulierten QRS-Komplexen wäre interessant und würde diese Studie ergänzen (vergleiche dazu Surawicz 1983).

ERGEBNISSE

A. Einfluß der Stimulationsdauer auf die Refraktärzeit

1. Die ERP nach kurzer Stimulation und nach einer Minute Dauerstimulation

Wir untersuchten die ERP des rechten Ventrikels mittels der Extrastimulustechnik an 26 Patienten, bei einem davon zweimal an zwei verschiedenen Tagen. Die einzelnen Meßwerte sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Bei einem stimulierten RR-Intervall von 600 ms beträgt die ERP nach 4 stimulierten QRS-Komplexen $270 \text{ ms} \pm 27$ (Mittelwert und Standardabweichung), wobei die Werte in einem Bereich von 230 bis 315 ms liegen.

Bei denselben 26 Patienten stellten wir die ERP nach einer Minute Ventrikelstimulation fest, wieder mit einer Zykluslänge von 600 ms.

Im Gegensatz zur Kurzzeitstimulation beträgt die ERP nach dieser Dauerstimulation durchschnittlich $239 \text{ ms} \pm 24$, mit Einzelwerten von 200 bis 280 ms.

An drei der 26 Patienten erhoben wir zusätzlich ERP-Werte nach 8 stimulierten QRS-Komplexen, um eine Trendaussage für Werte zwischen den Extremen Kurzzeit- und Dauerstimulation zu erhalten (s. Tab. 5).

Bei zwei der Patienten verringerte sich die ERP nach 8 Schlägen im Vergleich zu 4 Schlägen um 5 ms, bei einem blieb sie unverändert.

Nr.	Name	Alter/G	Eigen- Frequenz (min ⁻¹)	ERP nach			Δ ERP	
				4 QRS (ms)	1 min (ms)	3 min (ms)	(ms)	(%)
1	M.A.	20 m	71	240	200	200	40	16.7
2	K.R.	41 m	50	275	240	240	35	12.7
3	T.H.	44 m	79	240	215	215	25	10.4
4	A.H.	43 m	53	290	240	240	50	17.2
5	F.A.	61 w	50	300	260	260	40	13.3
7	W.G.	54 m	62	270	230	230	40	14.8
8	B.H.	58 w	77	250	220	220	30	12.0
10	F.E.	58 m	79	240	225	225	15	6.3
11	D.H.	48 m	61	275	235	235	40	14.3
12	K.E.	57 m	64	270	210	210	60	22.2
13	H.H.	38 m	97	240	220	220	20	8.3
14	W.G.	53 m	57	275	250	250	25	9.1
15	G.A.	58 m	74	260	250	250	10	3.6
16	K.A.	58 m	94	230	220	220	10	4.3
17	B.H.	41 m	71	310	280	280	30	9.7
18	R.P.	69 m	110	230	210	210	20	8.7
19	B.T.	53 w	68	300	265	265	35	11.7
20	B.E.	51 w	65	295	265	265	30	11.3
21	S.O.	64 m	75	290	260	260	30	10.3
22	E.W.	27 m	80	310	280	280	30	9.7
24	Z.W.	55 m	65	270	240	240	30	11.1
25	S.M.	35 w	100	230	210	210	20	8.7
26	H.W.	55 m	48	280	240	240	40	14.3
27	S.V.	55 m	70	235	210	210	25	8.8
28a	K.H.	34 m	72	315	280	280	35	11.1
28b	K.H.	34 m	68	285	240	240	45	15.8
29	H.R.	55 m	84	<u>285</u>	<u>265</u>	<u>265</u>	<u>20</u>	<u>7.0</u>
				270 ± 27	239 ± 24	239 ± 24	31 ± 11	11.2 ± 4

Tabelle 4

Zusammenstellung der Meßwerte für die effektive Refraktärperiode nach Kurzzeitstimulation (4 QRS) und Dauerstimulation (1 min). Stimulationsfrequenz 100/min, mit Ausnahme von Patient Nr. 18, der aufgrund der hohen Eigenfrequenz mit 120/min stimuliert werden mußten.

Nr.	Name	4 QRS	ERP nach	
			8 QRS (ms)	1 min Stimula- tionsdauer
1	M.A.	240	235	220
2	K.R.	275	270	240
3	T.H.	240	240	215
		252 ₊₁₆	248 ₊₁₅	225 ₊₁₀

Tabelle 5

Zusammenstellung der Werte für die effektive Refraktärperiode, gemessen nach einer Stimulationsdauer von 4 QRS, 8 QRS und einer Minute.

2. Änderung der ERP nach unterschiedlich langer Stimulationsdauer

Die ERP nach kurzer Kammerstimulation einerseits und nach Dauerstimulation andererseits zeigt eine hochsignifikante Änderung: sie verringert sich bei Dauerstimulation um $31 \text{ ms} \pm 12$, wobei die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 1 Promille liegt ($p < 0.001$). In Prozenten der ERP bei einer Stimulationsdauer von 4 QRS ausgedrückt, beträgt die Änderung der Refraktärzeit (ΔERP) $11.2 \% \pm 4.1$ ($p < 0.001$). Die Änderung der ERP ist in Abb. 11 graphisch dargestellt.

Um auszuschließen, daß diese Verkürzung der ERP auf den Ablauf der Untersuchung zurückzuführen ist, machten wir nach der Dauerstimulation eine fünfminütige Pause und bestimmten anschließend erneut die ERP nach 4 stimulierten QRS-Komplexen. Erwartungsgemäß war die Verkürzung voll reversibel, d.h. bei allen Patienten konnten dieselben ERP-Werte wie bei der ersten Meßreihe bestimmt werden. Der Ablauf der Untersuchung wird in Abb. 12 für die Gesamtheit der Meßwerte verdeutlicht.

Zu Abbildung 11

Abnahme der effektiven Refraktärperiode des rechten Ventrikels in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer.

Die ERP nach nur kurzer Kammerstimulation (4 QRS) ist signifikant länger als nach einminütiger Stimulation:

ERP nach 4 QRS: $270 \pm 27 \text{ ms}$,

ERP nach 1 Minute Stimulation: $239 \pm 24 \text{ ms}$

ΔERP : 31 ms ($p < 0.001$)

Untersucht wurden 26 Patienten, einer davon zweimal, so daß die Abbildung 27 Wertepaare aufweist.

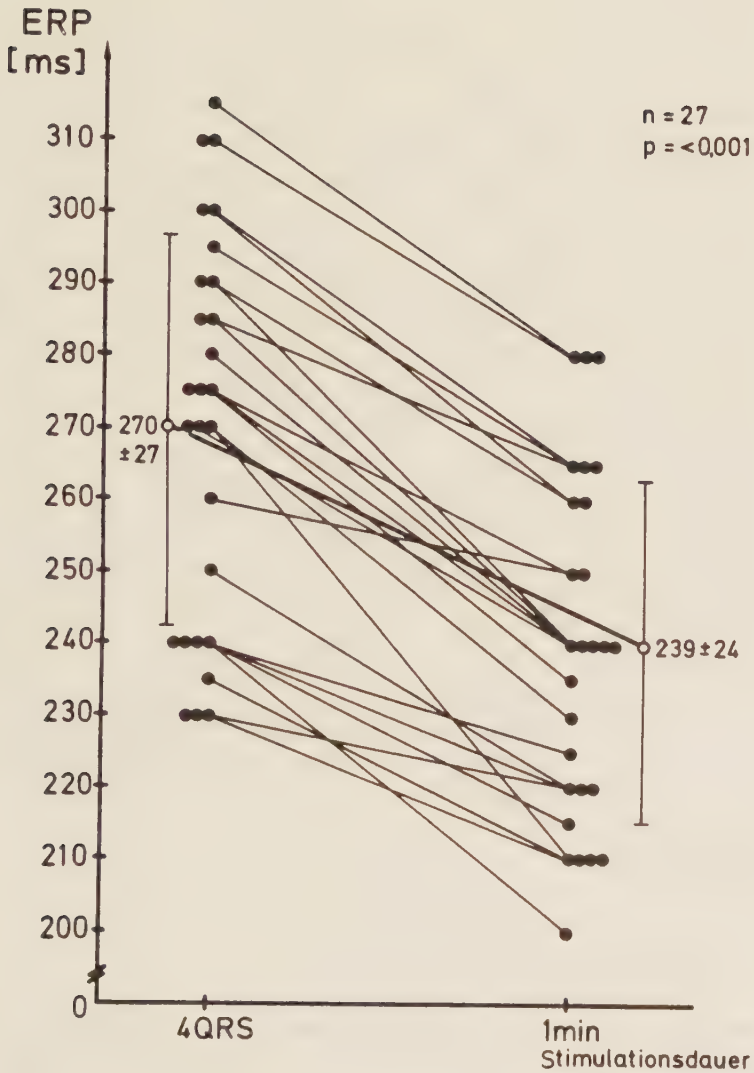


Abbildung 11

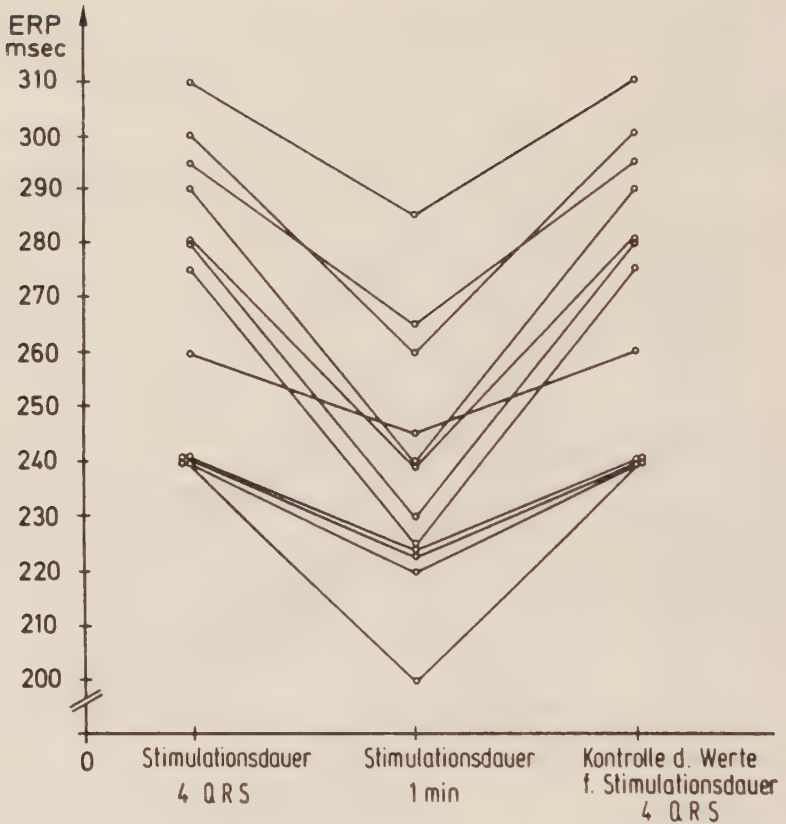


Abbildung 12

Reversibilität der durch längere Stimulationsdauer bewirkten ERP-Verkürzung.

Die Abhängigkeit der effektiven Refraktärperiode von der Dauer der vorausgegangenen Stimulation kann bestätigt werden, wenn man am Ende der Untersuchung nach einer längeren Pause (hier 5 Minuten) dem anfangs bestimmten ERP-Wert nach 4 stimulierten QRS-Komplexen Kontrollwerte gegenüberstellt.

3. Änderung der ERP im Vergleich zur QT-Zeit

Von 26 Patienten wurden ERP und QT-Zeit ermittelt. Die Zusammenstellung der Ergebnisse zeigt Tabelle 6. Während die durchschnittliche QT-Zeit bei Kurzzeitstimulation bei $441.5 \text{ ms} \pm 27.5$ liegt, ist sie bei Dauerstimulation mit $413 \text{ ms} \pm 19$ erheblich kürzer. ($\Delta \text{QT} = 28.5 \text{ ms}$; $p < 0.001$). Das QT-Intervall verhält sich damit gleichsinnig zur ERP-Verkürzung. Zwar ist die absolute Änderung annähernd gleich ($\Delta \text{ERP} = 31 \text{ ms}$; $\Delta \text{QT} = 28.5 \text{ ms}$), doch betrachtet man die prozentuale, also relative, Verkürzung, zeigt sich eine wesentlich größere Änderung der ERP ($11.2 \% \pm 4.1$) als der QT-Zeit (6.48%). Die QT-Zeit wird also durch die Dauer der Stimulation wesentlich beeinflusst. Sie wird durch lange Stimulation im Vergleich zur Kurzzeitstimulation signifikant verkürzt ($p < 0.001$). Das Ausmaß der Verkürzung ist aber geringer als die Änderung der Refraktärzeit. Diesen Zusammenhang verdeutlicht der Quotient ERP/QT . Er beträgt 0.611 ± 0.047 bei Kurzzeit- und 0.576 ± 0.0425 bei Dauerstimulation. Wie Tabelle 6 zeigt, verändert sich nicht nur das QT-Intervall, sondern auch das Verhältnis ERP/QT , d.h. QT ändert sich bei Dauerstimulation in geringerem Maße als ERP. Damit verringert sich der Anteil des Zyklus, in dem das Ventrikelmyokard nicht mehr erregt werden kann, im Verhältnis zur Systolendauer.

Nr.	Name	Kurzzeitstimulation			Dauerstimulation			ERP/QT bei 4 QRS mi- nus ERP/QT bei 1 min Stimula- tionsdauer
		ERP (ms)	QT	ERP/QT	ERP (ms)	QT	ERP/QT	
1	M.A.	240	390	.615	200	373	.54	.075
2	K.R.	275	465	.59	240	410	.55	.04
3	T.H.	240	430	.56	215	415	.52	.04
4	A.H.	290	490	.59	240	430	.56	.03
5	F.A.	300	465	.645	260	420	.62	.025
7	W.G.	270	450	.6	230	395	.58	.02
8	B.H.	250	410	.61	230	400	.575	.035
10	F.E.	240	420	.57	225	380	.59	-.002
11	D.H.	275	463	.59	235	410	.57	.02
12	K.E.	270	415	.65	210	390	.54	.11
13	H.H.	240	390	.615	220	395	.56	.055
14	W.G.	275	415	.66	250	395	.63	.03
15	G.A.	260	450	.58	250	440	.57	.01
16	K.A.	230	445	.52	220	430	.51	.01
17	B.H.	310	450	.69	280	430	.65	.04
18	R.P.	230	390	.59	210	385	.545	.045
19	B.T.	300	458	.655	265	420	.63	.025
20	B.E.	295	460	.64	265	430	.62	.02
21	S.O.	290	460	.63	260	428	.61	.02
22	E.W.	310	435	.71	280	430	.65	.06
24	Z.W.	270	480	.56	240	445	.54	.02
25	S.M.	230	420	.55	210	405	.52	.03
26	H.W.	280	460	.61	240	423	.57	.04
27	S.V.	235	440	.53	210	410	.51	.02
28	K.H.	285	455	.63	240	410	.585	.045
29	H.R.	285	455	.63	265	430	.62	.01
		268±26	441 ± 27.5	.611 ± .047	238±22	413±19	.576 ± .04	0.034 ± 0.023

Tabelle 6

Zusammenstellung der Werte für ERP, QT und den Quotienten ERP/QT. Die letzte Spalte zeigt die Differenz des Quotienten ERP/QT zwischen einer Stimulationsdauer von 4 QRS und einer Minute.

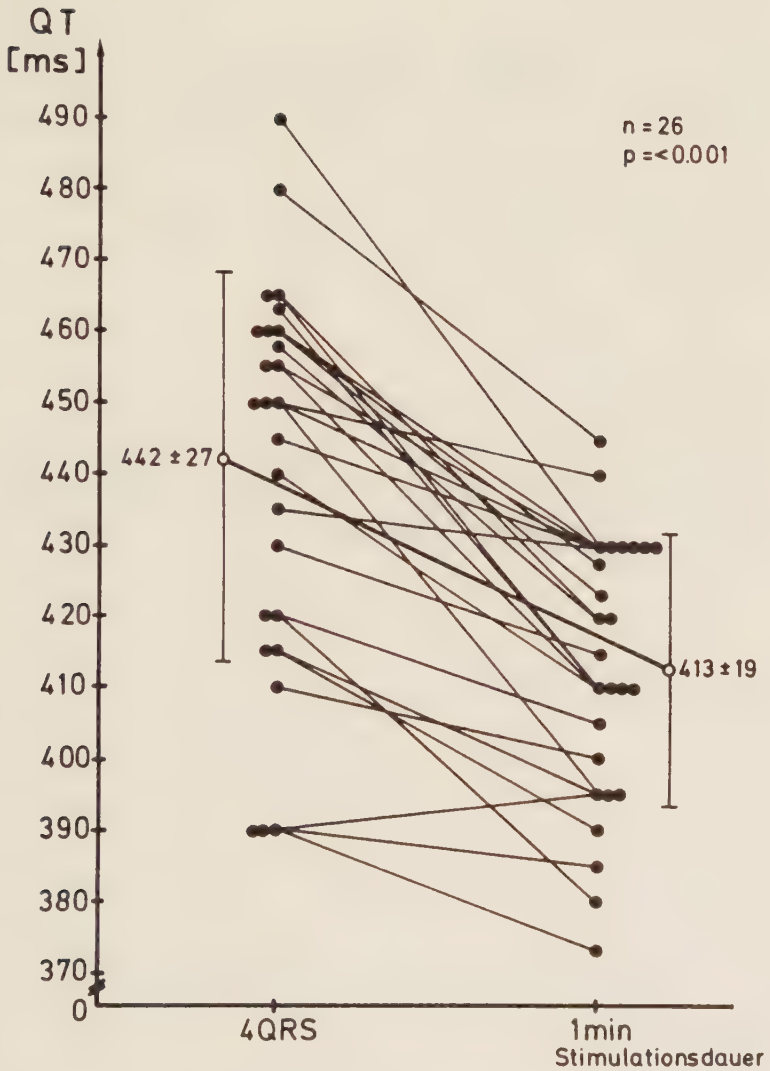


Abbildung 13

Zu Abbildung 13

Die QT-Intervalle von 26 Patienten wurden nach kurzer Stimulation von 4 QRS-Komplexen und nach einminütiger Dauerstimulation gemessen, wobei das RR-Intervall von 600 ms konstant blieb.

QT zeigt eine deutliche Verkürzung bei längerer Stimulationsdauer ($p < 0.001$).

Zu Abbildung 14

Auch wenn der Sinusrhythmus durch einen Vorhofschrittleiter ersetzt wird, verkürzt sich die QT-Zeit nach einer Minute Stimulationsdauer im Vergleich zu nur vier stimulierten QRS-Komplexen ($n = 9$; $p < 0.05$).

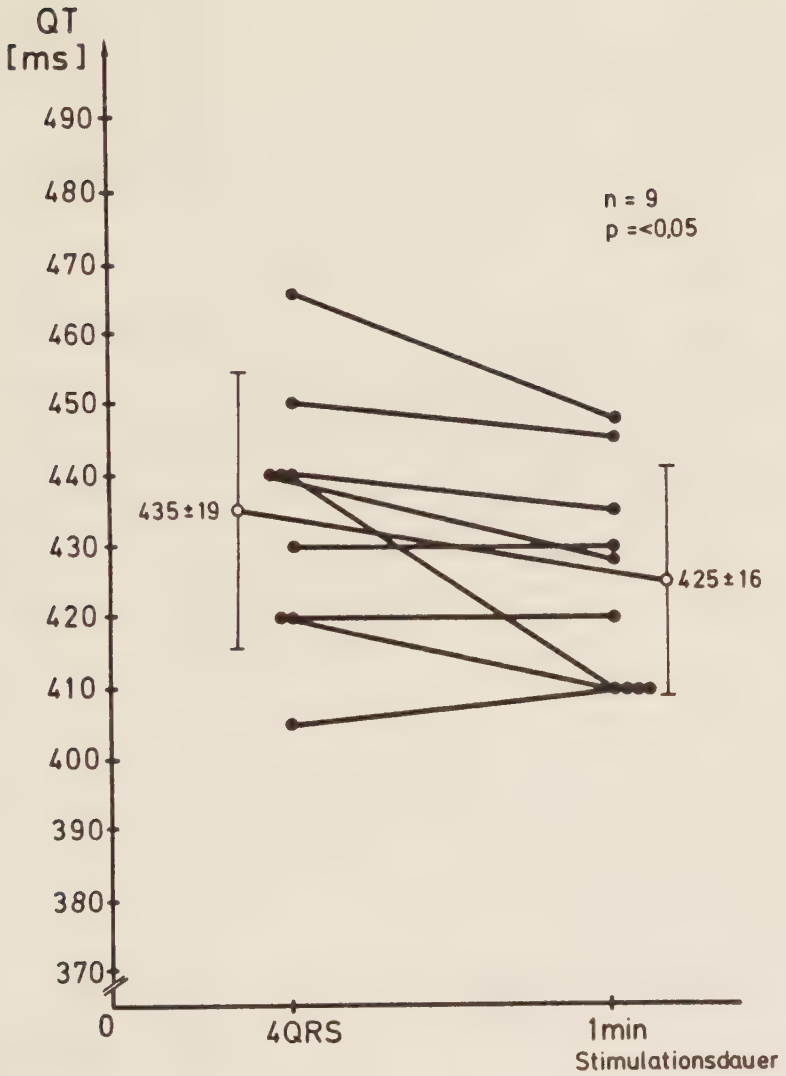


Abbildung 14

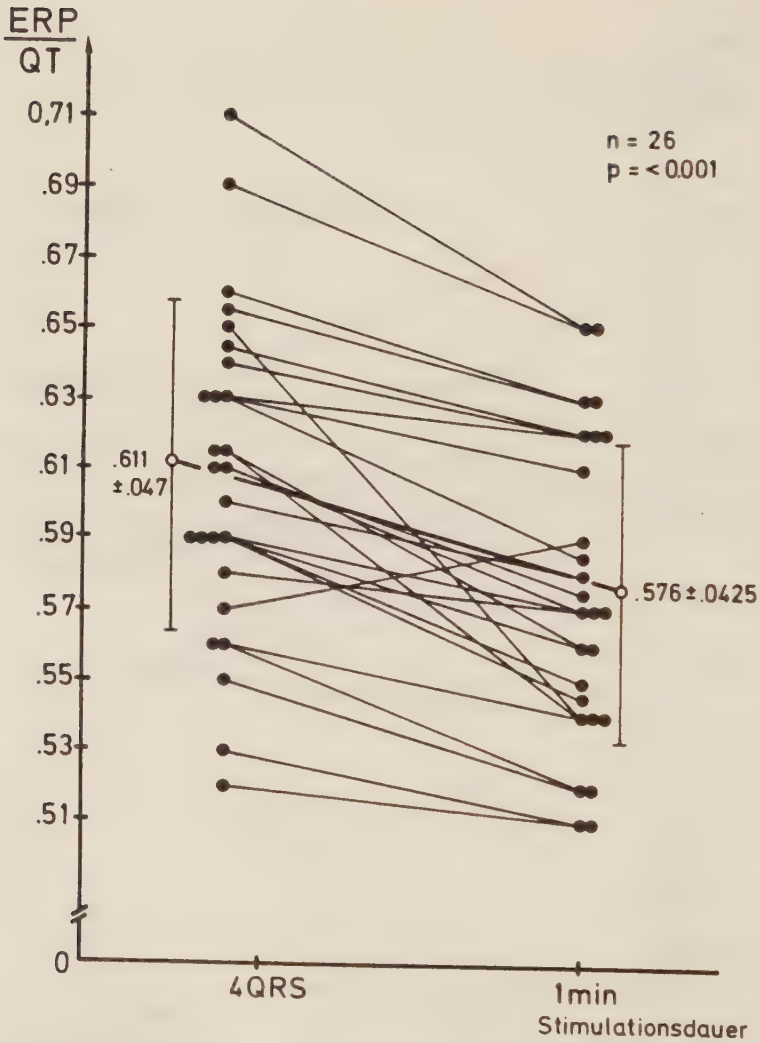


Abbildung 15

Zu Abbildung 15

Die Abbildung zeigt das Verhalten des Quotienten ERP/QT nach kurzer und längerer Stimulationsdauer. ERP und QT werden signifikant verkürzt, ERP jedoch erheblich mehr, was zu einer Verringerung des Quotienten führt.

Zu Abbildung 16

Bei 9 Patienten wurde das Verhalten des Quotienten ERP/QT während programmierter Kammerstimulation untersucht. Der Grundrhythmus wurde dabei von einem Vorhofpacer induziert. Eine signifikante Verringerung des Quotienten zeigt, daß ERP von der Dauer der Stimulation stärker beeinflußt wird als QT.

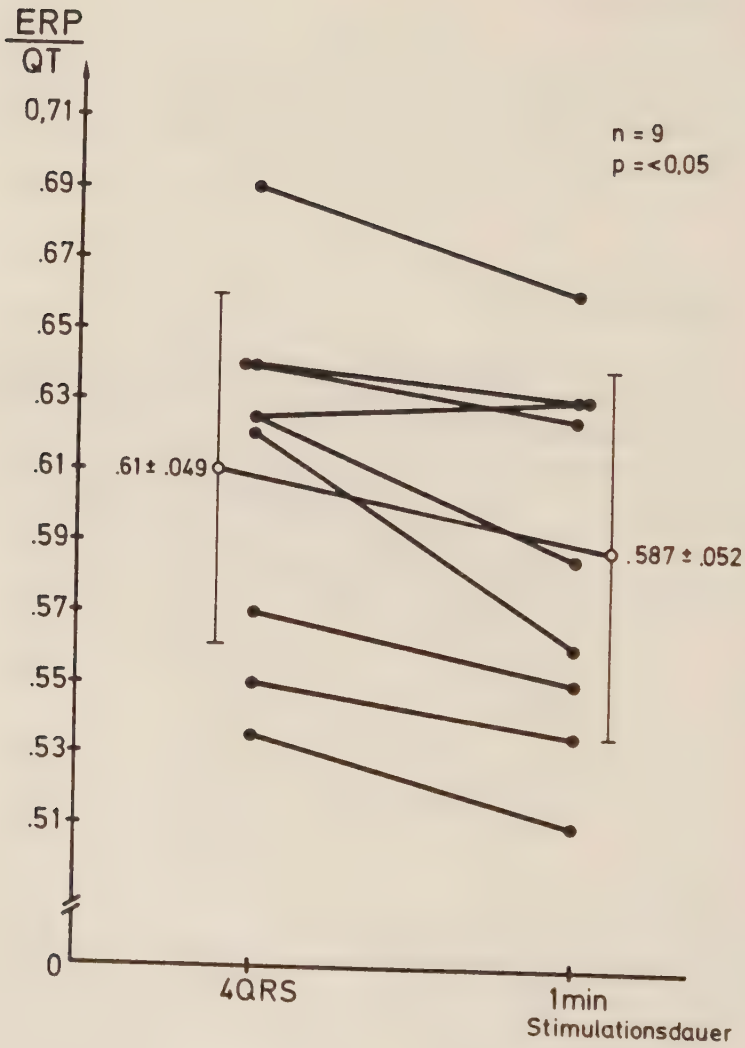


Abbildung 16

3. Einfluß der Grundfrequenz auf die Refraktärzeit

1. Abhängigkeit der ERP von der spontanen Eigenfrequenz

Die Abhängigkeit der Dauer des Aktionspotentials - und damit auch der Refraktärzeit - von der vorausgehenden Grundfrequenz ist bekannt. Wir untersuchen, ob nach kurzer (4 QRS) bzw. langer (1 Minute) Ventrikelstimulation immer noch ein Zusammenhang zwischen ERP und Grundfrequenz nachweisbar ist. Dabei zeigte sich nach einer Stimulationsdauer von 4 QRS noch eine signifikante Korrelation zur Spontanfrequenz ($p < 0.01$), während nach einer Minute Stimulation kein Zusammenhang mehr zwischen ERP und Sinusfrequenz besteht. Dagegen zeigt die Verkürzung der ERP nach Dauerstimulation (ΔERP) ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit von der jeweiligen Grundfrequenz des Patienten, wie in Abbildung 17 dargestellt ist.

2. Zusammenhang zwischen ΔERP und Frequenz bei Vorhoff-schrittmacher-Rhythmus

Um zu bestätigen, daß das Ausmaß der Verkürzung der ERP tatsächlich von der Frequenz des Grundrhythmus abhängt, wurde bei 10 Patienten die Frequenz erhöht, indem der Sinusrhythmus durch einen Vorhoffpacer "überfahren" wurde. Das Ergebnis zeigt Abbildung 18: Es wird nicht nur deutlich, daß die ΔERP bei vorhoffstimulierten Rhythmus ebenfalls frequenzabhängig ist, sondern auch, daß die intraindividuellen Änderungen bei Sinusrhythmus vs Vorhoffpacerhythmus annähernd parallel zu der die Frequenzabhängigkeit charakterisierenden Geraden verlaufen. Das bedeutet, daß sowohl beim Gesamtkollektiv als auch beim einzelnen Patienten eine lineare Frequenzabhängigkeit der ΔERP gezeigt werden kann. Einen Überblick über das Ausmaß der ΔERP bei Vorhoffpacerhythmus gibt Abbildung 19; die Meßwerte bei Eigenrhythmus und stimulierter Schlagfolge sind in Tabelle 7 zusammengefaßt.

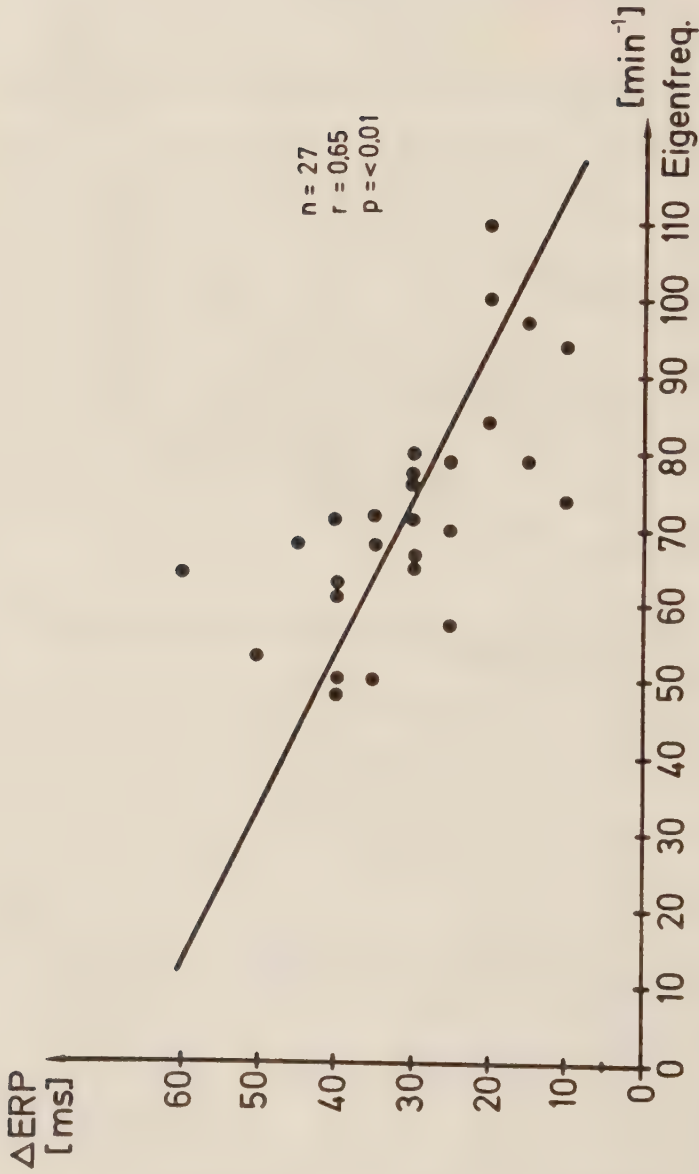


Abbildung 17

Zu Abbildung 17

Die Verkürzung der ERP (Δ ERP) nach einminütiger Stimulation im Vergleich zu einer Stimulationsdauer von 4 QRS-Komplexen ist eng zu der Eigenfrequenz korreliert: je niedriger die Eigenfrequenz, desto höher die Änderung der ERP.

Zu Abbildung 18

Änderung der Δ ERP in Abhängigkeit von der Frequenz.

Die Unterschiede in der Dauer der ERP nach 4 stimulierten QRS-Komplexen bzw. nach einminütiger Kammerstimulation wurden bei 9 Patienten (einem davon zweimal) unter spontaner Eigenfrequenz und unter einem Vorhofschrütmacher-induzierten Rhythmus mit höherer Stimulationsfrequenz ermittelt.

Die Punkte bedeuten Δ ERP bei Eigenrhythmus, die Pfeile Δ ERP bei Vorhofpacerrhythmus. Die Werte eines Patienten sind jeweils durch Linien verbunden.

Es wird deutlich, daß Δ ERP in beiden Fällen frequenzabhängig ist und daß die intraindividuellen Unterschiede sich annähernd parallel zur Regressionsgeraden verhalten, was diesen Zusammenhang beim Gesamtkollektiv und in jedem Einzelfall demonstriert.

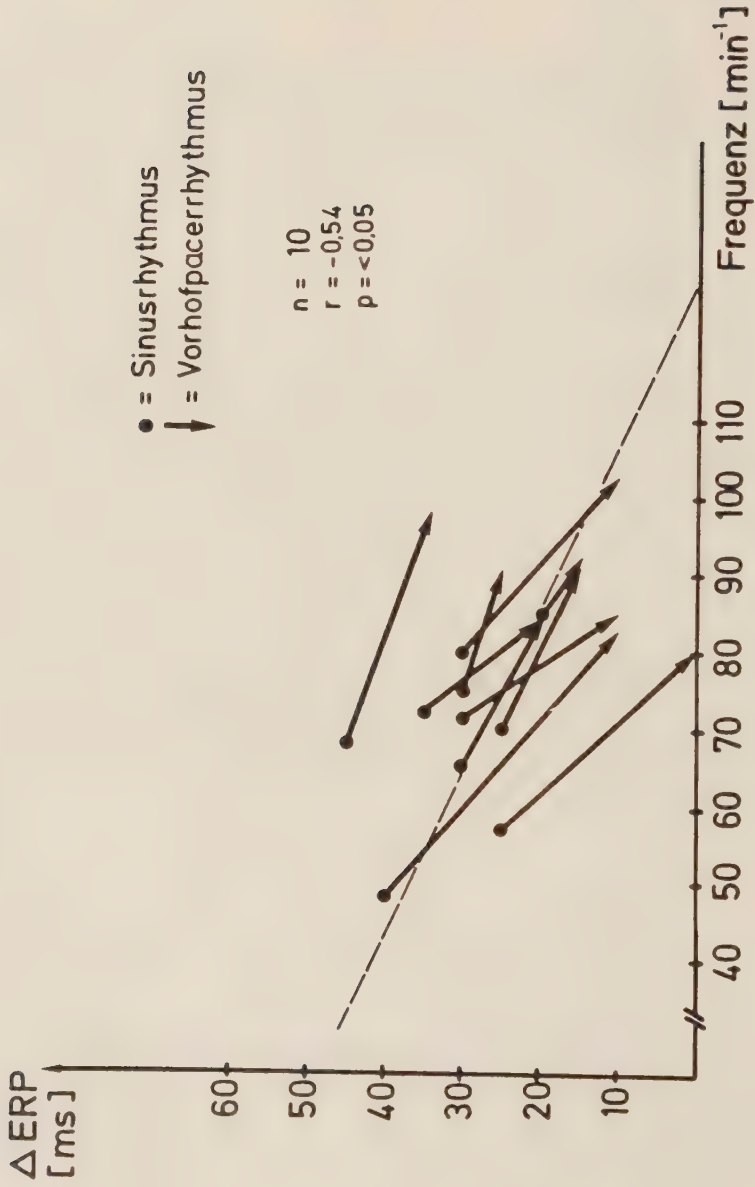


Abbildung 18

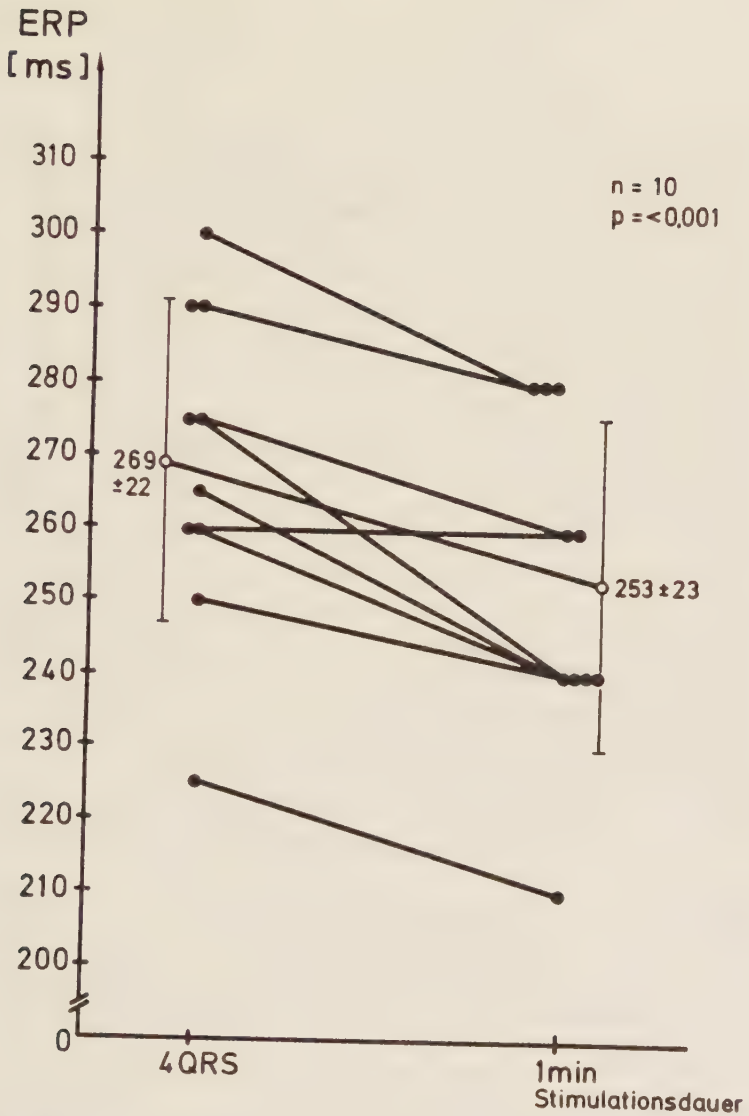


Abbildung 19

Verkürzung der ERP durch unterschiedlich lange Dauer der Kammerstimulation. Durchführung der Untersuchung unter Vorhofschrittmacher-induzierten Grundrhythmus.

Nr.	Name	Eigen- frequenz (min ⁻¹)	ERP nach 4 QRS 1 min (ms)	ΔERP (ms)	Pacer- frequenz (min ⁻¹)	ERP nach 4 QRS 1 min (ms)	ΔERP (ms)
14	W.G.	57	275	25	80	260	0
17	B.H.	71	310	30	85	290	10
21	S.O.	75	290	30	90	265	25
22	E.W.	80	310	30	103	290	10
24	Z.W.	65	270	30	84	260	20
26	H.W.	48	280	40	83	250	10
27	S.V.	70	235	25	90	225	15
28a	K.H.	72	315	35	84	300	20
29b	K.H.	68	285	45	97	275	35
29	H.R.	84	285	20	92	275	15
		69±11	285.5±24	31±7	90±7	269±22	16±10

Tabelle 7

Vergleich der effektiven Refraktärperiode bei spontanem Eigenthymus und einem vorhofstimulierten Rhythmus mit erhöhter Frequenz.
 $p = 10$, $n < 0.001$

C. Grunderkrankung und Refraktärzeit

Erkrankungen des Herzens schlagen sich oft in Erregungsrückbildungsstörungen nieder, wie sie im EKG z.B. bei Infarkt oder koronarer Herzerkrankung sichtbar werden. Es liegt daher nahe, auch einen möglichen Einfluß der kardialen Grunderkrankung auf die Refraktärzeit zu untersuchen.

Es war auffallend, daß bei drei der insgesamt 29 Untersuchten die Bestimmung der ERP nicht möglich war: zwei der Patienten (F.K. und S.J.) wiesen anamnestisch einen wenige Monate zurückliegenden Infarkt auf, der sich aber nur bei einem der beiden in der selektiven Koronarangiographie nachweisen ließ. Er zeigte eine schwere 3-Gefäßerkrankung mit Vorderwandakinese. Der Patient T.J. litt an einer dilatativen Cardiomyopathie mit deutlich reduzierter linksventrikulärer Auswurfleistung. Alle drei Patienten fielen durch starke Schwankungen der Sinusfrequenz, auch in Ruhe, auf. Sie zeigten eine ausgeprägte elektrische Instabilität bei der Refraktärzeitmessung; es konnten keine exakten ERP-Werte festgestellt werden, da sich die Refraktärzeit ständig änderte und die Einzelmessungen völlig unterschiedliche, widersprüchliche Ergebnisse erbrachten. Dies war besonders bei dem Patienten mit Cardiomyopathie ausgeprägt.

Alle anderen Patienten wiesen keine Überzufällig häufigen Übereinstimmungen zwischen kardialer Grunderkrankung und Refraktärzeit auf, wie man es evtl. bei bestimmten Untergruppen, wie den Patienten mit koronarer Herzerkrankung, hätte vermuten können.

Wir untersuchten, ob zwischen der Höhe der basalen Katecholaminspiegel und der kardialen Grunderkrankung bzw. dem Refraktärverhalten ein Zusammenhang besteht. Dazu wurden bei 14 Patienten unserer Untersuchungsreihe die basalen Katecholaminspiegel (in Ruhe, liegend, nüchtern) bestimmt.

Wie Tabelle 8 zeigt, bewegen sich die Noradrenalin-, Adrenalin- und Dopaminspiegel mit drei Ausnahmen im Normbereich. Auch diese außerhalb des Normbereichs liegenden Werte der Patienten G.A., R.P. und T.J. sind wenig auffällig, wenn man bedenkt, wie groß die Katecholaminanstiege schon bei geringer Anstrengung oder unter veränderten Meßbedingungen sind (Robertson 1979, Romoff 1979).

Ein Vergleich der Plasma-Katecholaminspiegel mit der Grunderkrankung und Refraktärverhalten führt also zu keiner signifikanten Aussage.

Nr.	Name	Diagnose	ERP unter steady-state Bedingungen	Noradrenalin Norm: (pg/ml) 100-500	Adrenalin Norm: (pg/ml) 20-100	Dopamin Norm: (pg/ml) 0-50
5	F.A.	KHE	260	250	15	0
7	W.G.	Hypertrophe CMP	230	196	37	0
8	B.H.	Mitralinsuff. I, KHE	220	157	56	0
9	S.J.	kein Anhalt für orig. Herzerkr.	-	227	23	0
10	F.E.	KHE	225	190	28	0
11	D.H.	Coronarspasmen	235	116	23	0
12	K.E.	KHE	210	312	74	0
13	H.H.	sick sinus syndrome	220	290	64	0
14	W.G.	offenes Foramen ovale, KHE	250	184	72	0
15	G.A.	KHE	250	630	174	0
16	K.A.	KHE	220	203	26	0
18	R.P.	art.Hypertonie, KHE	210	273	132	40
19	B.I.	Mitralinsuff. I, KHE	265	123	19	0
23	I.J.	Dil. CMP	-	367	35	60

D. Medikation und Refraktärzeit

Viele kardial wirksame Medikamente, und dabei besonders die Gruppe der Antiarrhythmika, greifen an einer Änderung der Refraktärzeit an. Wir untersuchten, ob und wie sich die Refraktärzeiten von unbehandelten Patienten und solchen, die unter medikamentöser Therapie standen, verhalten.

Sieben nicht vorbehandelte Personen weisen bei kontinuierlicher Kammerstimulation mit einem RR-Abstand von 600 ms eine durchschnittliche ERP von 218 ms $\pm$ 13 auf. Wie Abbildung 20 zeigt, verhalten sich die Refraktärzeiten der unter Therapie stehenden Patienten deutlich unterschiedlich. Die Patienten, die unter β -Blockern und/oder Atropin im Rahmen der Prämedikation standen, zeigten mit ERP = 251 ms $\pm$ 22 eine um 33 ms erhöhte Refraktärzeit. Das Ergebnis ist statistisch signifikant: $p < 0.001$. Auch die Gruppen der nur mit β -Blockern oder Atropin Behandelten weisen erhöhte ERP-Werte auf, die aber wegen der kleinen Patientenzahlen nicht zur statistischen Auswertung kamen.

Zu Abbildung 20

Mit 251 ms $\pm$ 22 liegt die ERP der mit β -Blockern und/oder Atropin behandelten Patienten deutlich über dem Mittelwert der unbehandelten Gruppe mit 218 ms $\pm$ 13 ($p < 0.001$). Wegen der kleinen Fallzahlen wurde die nur mit β -Blockern oder Atropin behandelten Gruppen nicht statistisch überprüft.

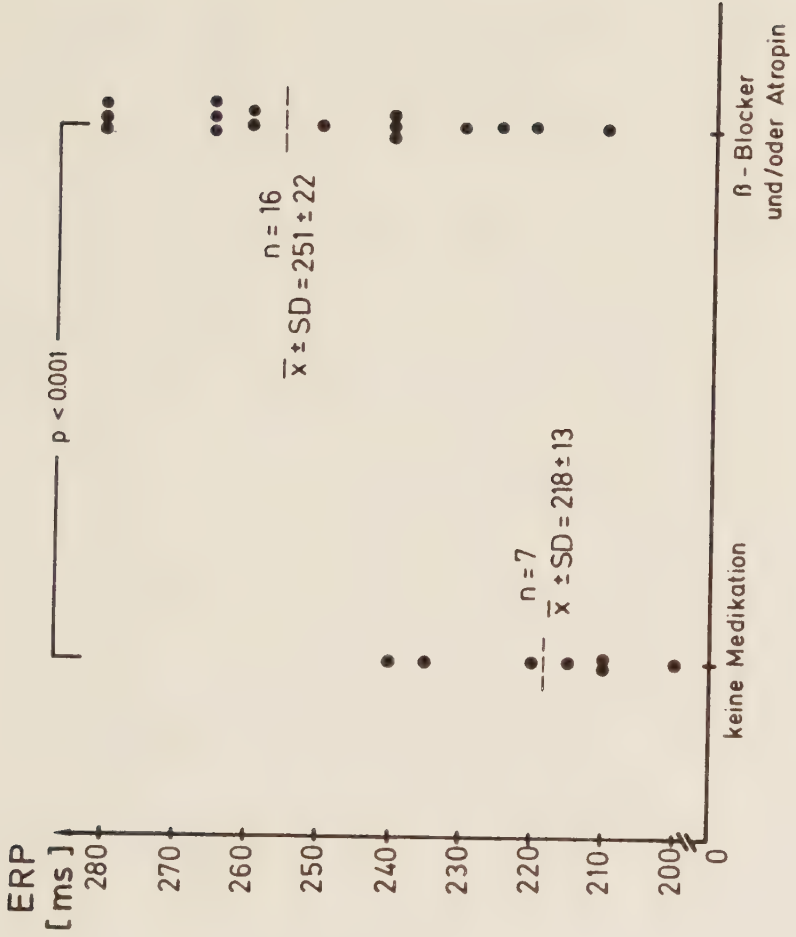


Abbildung 20

E. Vulnerabilität und Refraktärverhalten

Die Vulnerabilität des Myokards - identifizierbar durch repetitive Antworten auf einen vorzeitig einfallenden Extraschlag am Ende der Refraktärphase - wurde an 29 Patienten untersucht. Dabei zeigte sich bei elf Personen einzelne ventrikuläre Extrasystolen und bei sechs Patienten Couplets, während Salven dreimal und eine sich selbst terminierende ventrikuläre Tachykardie einmal auftraten.

Ein auffälliges Ergebnis zeigte der Patient K.E. (Nr. 13), der die ventrikuläre Tachykardie entwickelte. Er hatte eine sehr kurze Refraktärzeit nach Dauerstimulation und die größte Änderung der ERP im Vergleich von Kurzzeit- und Dauerstimulation von allen hier Untersuchten, nämlich $\Delta ERP = 60$ ms. Trotz dieses auffälligen Befundes läßt sich insgesamt kein sicherer Zusammenhang zwischen der Inzidenz repetitiver Antworten und dem Refraktärverhalten des rechten Ventrikels erkennen. Eine Zusammenstellung zeigt Tabelle 9.

Eine Korrelation zu den Ergebnissen des 24-Std.-EKGs ergibt sich bei den schweren Rhythmusstörungen - Salven und ventrikulären Tachykardien -, die sowohl vom Langzeit-EKG als auch von der programmierten Kammerstimulation übereinstimmend identifiziert wurden, nicht jedoch bei den weniger gravierenden Rhythmusstörungen wie einzelne VES und Couplets, bei denen die Ergebnisse des 24-Std.-EKGs und der Stimulation nicht immer korrelierten.

Pat. Nr.	ERP nach 4 QRS 1 min (ms)		ERP (ms)	Vulnerabilität nach vorzeit. Extrastimulus nach 4 stim. Zyklen nach 1 min. Dauer- stimulation				einz. VES	Coup- lets	Sal- en	VT	einz. VES	Coup- lets	Sal- ven	VT
1	240	200	40	+	+							+	+		
2	275	240	35												
3	240	215	25									+			
4	290	240	50	+								+			
5	300	260	40												
7	270	230	40	+	+							+			
8	250	220	30												
10	240	225	15									+		+	
11	275	235	40	+											
12	270	210	60	+											+
13	240	220	20	+									+		
14	275	250	25	+											
15	260	250	10	+	+							+	+		
16	230	220	10												
17	310	280	30												
18	230	210	20												
19	300	265	35												
20	295	265	30									+		+	
21	290	260	30												
22	310	280	30	+								+			
24	270	240	30												
25	230	210	20	+											
26	280	240	40	+								+			
27	235	210	25	+	+							+	+		
28b	285	240	45	+								+	+	+	
29	285	265	20	+								+			

Tabelle 9

Zusammenstellung der repetitiven Antworten nach einem vorzeitigen Extrastimulus.

DISKUSSION

Diagnose und Therapie von Herzrhythmusstörungen werden heute in zunehmendem Maße durch die Entwicklung neuer Techniken wie der Elektrostimulation und durch den verstärkten Einsatz neuer antiarrhythmischer Substanzen intensiviert und verbessert. Damit es gelingt, pathophysiologische Mechanismen der Erregungsbildung und -ausbreitung zu identifizieren, müssen die elektrophysiologischen Eigenschaften des menschlichen Herzens und ihr Verhalten unter verschiedenen klinischen Bedingungen noch eingehender erforscht werden.

Wir untersuchten das Verhalten der Refraktärzeit am rechten Ventrikel des Menschen. Es besteht Übereinstimmung in der Auffassung, daß die Refraktärzeit als grundlegende elektrophysiologische Größe einen sehr empfindlichen Parameter kardialer Wirkungen darstellt (Grohmann et al. 1971, Theisen et al. 1974, Guss et al. 1976, Przyblsky et al. 1983).

Die Messung unter anderem der Refraktärzeit in den verschiedenen Abschnitten des Reizleitungssystems und des Myokards, und der Vergleich der Refraktärzeit mit anderen Parametern des Herzzyklus standen am Beginn klinischer Untersuchungen mit Hilfe der Elektrostimulation (Dressler und Jonas 1964, Büchner und Effert 1965, Moore et al. 1965, Avenhaus et al. 1968). Auch über den Einfluß der Sympathikusaktivierung oder sympatomimetischer Substanzen wurden Untersuchungen durchgeführt (Han et al. 1964, im Tierexperiment Szentivanyi et al. 1967, Blair et al. 1980, Matins et al. 1980). Da die Dauer der Refraktärzeit bzw. das Verhältnis Refraktärzeit zu Aktionspotentialdauer von entscheidender Bedeutung für die Möglichkeit der Entstehung von Rhythmusstörungen ist (Sasynluk und Mendez 1971), kommt der Messung der Refraktärzeit bei der Charakterisierung antiarrhythmischer Substanzen besonders große Bedeutung zu (Fisher 1981, Tritthart 1983).

Warum eine Veränderung der Refraktärphase zur Verhinderung tachykarder Rhythmusstörungen beitragen kann, läßt sich folgendermaßen erklären: Allein durch einfache Verlängerung der Refraktärzeit (z.B. mit Chinidin, Procainamid, Propranolol) kann das Herz daran gehindert werden, vorzeitig einfallende Extrasystolen zu beantworten. Ebenso können Reentry-Mechanismen unterbrochen werden, da die kreisende Erregung den anfangs depolarisierten Gewebeabschnitt nun durch die Verlängerung der Refraktärperiode unerregbar vorfindet. Allerdings konnte auch gezeigt werden, daß einige antiarrhythmische Substanzen gerade durch die Verkürzung der Refraktärzeit wirksam sind. Dabei wird jedoch auch die Aktionspotentialdauer verkürzt, und zwar in stärkerem Ausmaß als die Refraktärzeit. Dadurch erhöht sich die unerregbare Gesamtdauer absolut gesehen, und die Wahrscheinlichkeit, daß ein mit Zufallsverteilung einfallender Reiz vom Myokard beantwortet wird, ist wesentlich vermindert (Pamintuan et al. 1970, Koch-Weser 1979, Fisher 1981, Senges und Czygan 1982, Tritthart 1983).

Obwohl also die Bedeutung der Refraktärzeit bei der Unterdrückung tachykarder Rhythmusstörungen bekannt ist, bestehen immer noch Unsicherheiten hinsichtlich der Faktoren, die die Dauer der Refraktärzeit beeinflussen. Auch der Mechanismus von Refraktärzeitveränderungen und der Refraktärzeitmessung in klinischen Zusammenhang sind noch nicht ausreichend geklärt. Das Ziel dieser Arbeit war daher zu zeigen, wie sich die effektive Refraktärperiode des rechten Ventrikels unter Elektrostimulation verhält, insbesondere, welchen Einfluß die Dauer der Stimulation und die vor der Stimulation herrschende Eigenfrequenz auf die Refraktärperiode haben. Diese elektrophysiologischen Befunde haben wir dann mit klinischen Parametern wie Grunderkrankung, Medikation und Neigung zur Vulnerabilität in Beziehung gesetzt.

Die Frequenzabhängigkeit der Aktionspotentialdauer und der effektiven Refraktärzeit ist hinreichend bekannt. Für eine

lineare inverse Beziehung zwischen Frequenz und ERP ist unbedingte Voraussetzung, daß in einem steady state des spontanen Eigenrhythmus oder bei einer konstanten Stimulation gemessen wird (Hoffman und Cranefield 1960, Fisher 1981, Cagin et al. 1973, Denes et al. 1974, Guss et al. 1976).

Die entscheidende Frage ist, ob sich bei rascher Frequenzänderung die Refraktärzeit sofort nach dem ersten Schlag endgültig ändert oder ob sie sich erst nach einer gewissen Stimulationsdauer einstellt, d.h. ob eine bestimmte Anzahl von Schlägen der neuen Frequenz einen kumulativen Effekt auf das Erreichen eines neuen Gleichgewichtes ausüben.

Mendez et al. (1956) maß die Refraktärperiode des Hundherzens nach einem vorzeitigen Schlag und verglich die Ergebnisse mit denen, die er nach konstanter Stimulation erhielt. Die Zykluslänge wurde dabei nicht verändert. Er fand größtenteils keine Unterschiede und schloß daraus, daß die Refraktärperiode nur von der unmittelbar vorausgehenden Zykluslänge abhängig ist. Allerdings gab es Hinweise, die doch einen kumulativen Effekt wiederholter kurzer Zyklen auf die Refraktärzeit vermuten ließen. Mendez nahm an, daß in einigen Experimenten gleichzeitig Myokard und Reizleitungssystem stimuliert worden waren und schrieb allein dem Reizleitungssystem ein kumulatives Verhalten zu. Den Zusammenhang zwischen Aktionspotential und Frequenz untersuchten Trautwein und Dudel 1954 beim Warmblüter und fanden sofort nach dem ersten Schlag einer schnelleren Frequenz eine Aktionspotentialverkürzung, die für alle folgenden Schläge gleich blieb. Am Papillarmuskel des Kaninchens beobachtete Moore et al. (1965) einen kumulativen Effekt nur in einigen Zellen, während er in anderen fehlte. Untersuchungen am menschlichen Herzen liegen von Avenhaus (1968) vor. Auch er schloß, daß für die Refraktärzeit des Ventrikels ausschließlich das unmittelbar vorausgehende RR-Intervall maßgeblich sei.

Zu völlig gegenteiligen Ergebnissen kommt eine Reihe von tierexperimentellen Studien. Methodisch besonders exakt ist dabei Janse (1969) der Frage nachgegangen, wie sich die Refraktärperiode am Myokard des Hundes nach schneller Frequenzänderung verhält. Bei Verdoppelung der Stimulationsrate fand er eine Refraktärzeitverkürzung von etwa 27 % der Gesamtveränderung nach dem ersten Schlag der schnelleren Frequenz und eine 40-45%ige Verkürzung nach dem 2. Schlag. Nach diesen beiden Stimuli wird das Ausmaß der ERP-Verkürzung plötzlich langsamer, bis nach mehreren hundert Schlägen ein neuer steady state-Wert der Refraktärzeit erreicht ist. Zu beinahe identischen Ergebnissen kommen im gleichen Jahr Han und Moe (1969): nach zwei Zyklen einer schnelleren Frequenz fanden sie eine ERP-Verkürzung von etwa 50 % der Gesamtänderung. Allerdings wird das steady state für die neue Frequenz schon nach 14 Zyklen erreicht, im Gegensatz zu mehreren hundert bei Janse. Gibbs und Johnson (1966) geben für das Erreichen eines neuen Gleichgewichtes nach Frequenzänderung eine Zeitdauer von 60 Sekunden an. Sie beschreiben daß die Form des Aktionspotentials von der vorhergehenden "Geschichte" des Herzmuskels abhängt, daß sich die Form also nicht nur von der Dauer eines oder einiger weniger Zyklen ableitet. Für die Form der T-Wellen wurde analog ein "Memory-Mechanismus" beschrieben, der einen kumulativen Effekt über Tage und Wochen bewirkt (Rosenbaum et al. 1983). Vom kumulativen Verhalten der Purkinje-Fasern des Kaninchens nach Frequenzänderung berichtet auch Vick (1971). Er beobachtete das Erreichen eines steady state nach 270 bis 810 Zyklen.

Untersuchungen am Menschen über den Einfluß der Stimulationsdauer beziehen sich nur auf das Aktionspotential. Da sich Aktionspotentialdauer und ERP gleichsinnig, wenn auch nicht parallel, verhalten, kann auch auf die Refraktärzeit geschlossen werden, wenn Franz et al. (1980) schreibt: "Nach sprunghafter Änderung der Herzfrequenz zeigt ... ((die))

Aktionspotentialdauer zunächst eine schnelle, nachfolgend eine langsame Phase der Adaptation an den der neuen Frequenz entsprechenden Gleichgewichtswert."

Die einzige klinische Studie, die sich detailliert mit der Refraktärzeitänderung bei unterschiedlich langer Stimulationsdauer befaßt, stammt von Wiener und Mitarb. und ist 1981 erschienen.

Zu diesem Zeitpunkt war die hier vorliegende Untersuchung schon geplant, die im Versuchsaufbau der Arbeit von Wiener ähnelt, aber mit einem anderen Stimulationsprotokoll arbeitet und eine unterschiedliche Fragestellung hat. Trotzdem ergänzen sich die Befunde sehr gut.

Wiener et al. vergleicht die Änderung der Refraktärzeit nach einem Schlag einer kürzeren Zykluslänge mit der nach acht Schlägen mit dieser neuen Frequenz. Dabei fand er keine signifikanten Unterschiede für Vorhof und AV-Knoten, wohl aber für die ERP des Ventrikels. So führte ein einziger Schlag mit dem kürzeren RR-Intervall zu 60 % der Refraktärzeitverkürzung, die nach acht Schlägen erreicht wird. Damit wird das kumulative Effekt der Zykluslänge auf die Refraktärzeit des rechten Ventrikels bestätigt, wie es auch wir in dieser Arbeit zeigen. Unser Stimulationsprotokoll schließt die Refraktärzeitmessung nach 4 stimulierten Komplexen einer höheren Frequenz ein, im Vergleich zu einer Dauerstimulation der Kammer von einer Minute. Die Stimulationsfrequenz wird mit 100/min konstant gehalten. Dabei verkürzt sich die Refraktärzeit von $270 \text{ ms} \pm 27$ (Mittelwert und Standardabweichung) auf $239 \text{ ms} \pm 24$, also um 31 ms ($p < 0.001$). Dies entspricht einer prozentualen Änderung um $11.2 \% \pm 4.1$. Diesen kumulativen Effekt der Stimulationsdauer konnten wir sowohl bei spontanem Grundrhythmus als auch bei einem vorhofstimulierten Schrittmacherrhythmus zeigen. Die von Han und Moe (1968) angesprochene Abhängigkeit der ERP von der vorangehenden "Geschichte" des Herzens haben wir überprüft, indem wir untersuchten, wie lange die vor der Stimulation liegende Grundfrequenz noch mit der ERP-Dauer der neuen Frequenz

korreliert. Es wurde bei Spontan- und Schrittmacher-induziertem Rhythmus gemessen. Nach 4 Komplexen fand sich noch eine deutliche Abhängigkeit von der Grundfrequenz, die aber nach einer Minute Stimulationsdauer schon unter dem Signifikanz-Niveau lag. Wir nehmen an, nach einer Minute ein steady state erreicht zu haben, da sich bei Kontrollmessungen nach 2 und 3 Minuten kontinuierlicher Stimulation keine Verkürzung der ERP mehr feststellen ließ.

Zur Vervollständigung haben wir auch das Verhältnis ERP/QT untersucht, da der Anteil der Refraktärzeit an der Aktionspotentialdauer für die Arrhythmieentstehung von großer Bedeutung ist.

Das QT-Intervall repräsentiert die Summe der Aktionspotentiale aller Zellen des Herzens (Cheer und Dieuaide 1932, White und Mudd 1929, Theisen 1975, Guss et al. 1976). Als Normalwert für die Relation ERP/QT gibt Bissett et al. (1978) $ERP/QT = 0.63 \text{ ms} \pm 0.04$, Avenhaus et al. (1968) dagegen eine Relation von etwa 0.8. Wir maßen 0.611 ± 0.047 bei Kurzzeitstimulation und 0.576 ± 0.0425 im steady state bei einem RR-Abstand von 600 ms. Das Verhältnis ERP/QT wird meist als konstant beschrieben, auch bei verschiedenen Herzfrequenzen (Blair et al. 1941, Avenhaus et al. 1968, Kastor et al. 1977, Bissett et al. 1978). Wir konnten jedoch zeigen, daß auch dieser Quotient von der Dauer der vorausgegangenen Stimulation abhängt. ERP und QT verändern sich zwar gleichsinnig indem sie sich beide bei zunehmender Stimulationsdauer verkürzen, doch ist die Verkürzung von ERP signifikant größer als von QT. Man könnte annehmen, daß diese Tatsache evtl. das Auftreten einer ventrikulären Tachykardie bei langer Stimulation mit hoher Frequenz begünstigt.

Unsere Ergebnisse hinsichtlich eines kumulativen Frequenzeffekts stehen in Einklang mit den Arbeiten von Janse et al. 1969, Gibbs und Johnson 1961, Han und Moe 1969, Vick

1971 und der einzigen klinischen Untersuchung zu diesem Thema, Wiener et al. 1981.

Sie widersprechen der Auffassung, daß die Refraktärzeit allein von der vorausgehenden Zykluslänge bestimmt wird, wie es vor allem von Mendez vertreten wird. Seine Ansicht, ein gewisser kumulativer Effekt sei nur dem Reizleitungssystem zuzuschreiben ist durch unseren Versuchsaufbau zu widerlegen. Da bei uns Stimulation und Detektion an derselben Stelle, nämlich der Spitze des rechten Ventrikels, erfolgten, ist ein Einfluß des Reizleitungssystems nicht anzunehmen.

Die Arbeit von Avenhaus, die ebenfalls nur das unmittelbar vorausgehende Intervall als maßgeblich ansieht, hat keinen Vergleich zwischen Kurzzeit- und Dauerstimulation vorgenommen, sondern nur mit einem vorzeitigen Impuls gearbeitet. Die ERP nach einem vorzeitigen Impuls wurde mit der ERP der Grundfrequenz verglichen. Wäre noch weiter mit der schnelleren Frequenz stimuliert worden, wäre sicher eine weitere - kumulative - Verkürzung der Refraktärzeit zutage getreten. Das Stimulationsprotokoll war also zum Ausschluß oder Nachweis eines kumulativen Effekts nicht geeignet.

Wenn auch verschiedene Arbeitsgruppen zu differierenden Ergebnissen hinsichtlich kumulativer Effekte kommen, so besteht doch Übereinstimmung darin, daß sich die Refraktärzeit wie auch das Aktionspotential beim ersten Zyklus nach einem Wechsel von langsamer zu schneller Stimulationsfrequenz eindeutig verkürzt. Es sind hauptsächlich zwei Faktoren, die für diese Verkürzung verantwortlich sind. Einmal: Ein vorzeitiger Extraschlag beginnt in der Phase der repolarisierenden Auswärtsströme des vorhergehenden Aktionspotentials. Dies beschleunigt die Repolarisation des vorzeitigen Impulses und verkürzt somit der zweite Aktionspotential. Der noch inaktivierte Na^+ - Ca^{++} -Kanal trägt dazu bei und ebenso der repolarisierende Kaliumstrom. Da sich der Kanal für diesen Strom langsam schließt, ist er bei Eintreffen eines vorzeitigen Impulses noch teilweise offen. Dies erklärt die beschleunigte Repolarisation des zweiten Aktionspotentials

(Noble 1962, Katz 1977, Naumann d'Alnoncourt 1983). Der zweite für eine Verkürzung eines eng gekoppelten Aktionspotentials verantwortliche Faktor ist die elektrogene Kalium-Natrium-Pumpe, die noch auf Grund des Natriumeinstroms, der kurz zuvor erfolgte, aktiviert sein könnte.

Die Arbeitsweise der Kalium-Natrium-Pumpe führt möglicherweise auch zu einer Erklärung für das langsame Erreichen eines steady state nach Frequenzänderung. Langer und Brady (1966) studierten am Ventrikelmuskard die Ionenkonzentration und fanden eine extrazelluläre Kalium-Anhäufung. Gilmore und Gerlings (1966) bestätigten kurz darauf, daß die extrazelluläre Kaliumionenkonzentration trotz Beibehaltung der hochfrequenten Stimulation allmählich wieder auf die normalen Ausgangswerte zurückging. Weiterhin konnten sie ausschließen, daß die extrazelluläre K^+ -Erhöhung auf mechanische Belastung des Myokards zurückzuführen ist. Aus diesen Befunden läßt sich ableiten, daß die Kalium-Natrium-Pumpe einem schnellen Frequenzanstieg "hinterherhinkt", d.h. sich erst allmählich auf das vermehrt anfallende Kalium einstellen kann. Dann wird ihr Ionenumsatz gesteigert, bis das ursprüngliche Kaliumionengleichgewicht wiederhergestellt ist. Erst dann ist eine maximale Aktionspotential- und ERP-Verkürzung möglich. (Zu den Ionenverschiebungen vgl. Kunze 1977, Kline und Cohen 1980.)

Aus unseren Untersuchungen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Es existiert ein kumulativer Effekt der Zykluslänge; die Dauer der Stimulation ist daher für die Länge der ERP mit entscheidend.
2. Für das kumulative Verhalten von Aktionspotential und Refraktärzeit ist möglicherweise eine verzögerte Aktivierung der K^+ - Na^+ -Pumpe verantwortlich.
3. In Bezug auf einen Memory-Effekt kardialer Gewebe kann man sagen, daß eine vorausgehende Grundfrequenz mindestens vier Zyklen lang "erinnert" wird und nach einer

Minute nicht mehr mit der vorherigen Zykluslänge korreliert.

4. Untersuchungen, die die Refraktärzeit als Parameter heranziehen, z.B. für die Wirksamkeit eines Antiarrhythmikums, müssen unbedingt immer nach einem für alle Versuchsreihen standardisierten Protokoll durchgeführt werden, da sie sonst untereinander nicht vergleichbar sind. Obwohl eine Testung unter steady state-Bedingungen technisch wohl am problemlosesten ist, muß man annehmen, daß eine ERP-Messung nach kurzer Stimulationsdauer die spontanen Verhältnisse besser widerspiegelt und daher eher als physiologische Testung angesehen werden muß (vgl. Avitall et al. 1982).
5. Die Verkürzung der Relation ERP/QT könnte unter Umständen das Auftreten tachykarder Rhythmusstörungen begünstigen.

Neben den elektrophysiologischen Untersuchungen wollten wir auch den Einfluß klinischer Parameter auf die Refraktärzeit bzw. die Bedeutung der Refraktärzeit als Indikator für klinische Gegebenheiten studieren.

In einer Arbeit über die Refraktärzeit nach Extrasystolen im Vergleich zu Sinusschlägen bestimmten Fleischmann und Groszer 1981 die Refraktärzeit von Patienten mit und ohne koronare Herzerkrankung. Er fand dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen. Auch Guss et al. (1976) berichtet von keinem Zusammenhang zwischen klinischem Zustand eines Patienten und der Refraktärzeit. Wir konnten ebenfalls keinen solchen Zusammenhang finden. Allerdings war auffallend, daß drei Patienten eine auch in Ruhe stark schwankende Herzfrequenz aufwiesen und elektrisch so instabil waren, daß völlig regellose und uneinheitliche ERP-Werte gemessen wurden. Zwei der Patienten wiesen schwere organische Veränderungen auf (dilatative Cardiomyopathie und schwere 3-Gefäßerkrankung). Man kann mit großer Zurückhal-

tung sagen, daß erst höhergradige Myokardschäden das Refraktärverhalten des Ventrikels beeinflussen.

Eine deutliche Erhöhung der Plasma-Katecholaminspiegel bei schweren Herzerkrankungen, z.B. terminaler Herinsuffizienz, ist bekannt (Bertel et al. 1978, Thomas 1978, Jansen et al. 1978, Cryer 1980). Experimentelle Arbeiten beschäftigen sich mit dem Einfluß der Katecholamine auf die Refraktärzeit (Martins und Zipes 1980, Zipes 1983). Um einen möglichen Einfluß des Plasma-Katecholaminspiegels auf die ERP zu sehen, wie er ja von lokalen Sympathikusstimulationen bekannt ist, untersuchten wir auch diesen Wert. Ein Vergleich mit Grunderkrankung und Refraktärverhalten führte zu keiner signifikanten Aussage. Eine solche scheint erst bei Herzerkrankungen höherer Schweregrade möglich zu sein.

Bei der Überprüfung des Einflusses verschiedener Medikamente auf die Refraktärzeit trat eine klare ERP-Verlängerung bei Patienten mit β -Blockern und/oder Atropin auf. Diese Beobachtungen bestätigen die refraktärzeitverlängernde Wirkung der β -Blocker am Ventrikel (Amlie et al. 1978, Lüderitz 1983, Senges und Czygan 1983). Aufgrund der kleinen Zahl der ausschließlich mit Atropin im Rahmen der Prämedikation behandelten Patienten läßt sich die Refraktärzeiterhöhung dieser Gruppe nicht statistisch beweisen. Blair et al. (1980) weist eine solche geringe, aber signifikante Verlängerung am linken Ventrikel der Katze nach, während Zipes (1983) am menschlichen Myokard von einer signifikanten Verkürzung der ERP durch Atropin berichtet, selbst wenn es nach Propranolol gegeben wurde. Zu keinem einheitlichen Ergebnis kommt Guss et al. (1976) bei Untersuchungen am rechten Ventrikel des Menschen: bei 2 Patienten wurde die ERP verlängert, bei 3 leicht verkürzt und bei 11 Patienten blieb sie unbeeinflusst. Unser Stimulationsprotokoll war nicht dazu angelegt, diese Frage zu klären; bis weitere Untersuchungen zu diesem

Thema vorliegen, bleibt der Effekt von Atropin auf die Refraktärzeit des Ventrikels unklar.

Daß eine Beeinflussung der Refraktärzeit ein Mechanismus zur Unterdrückung von Rhythmusstörungen sein kann, wurde schon diskutiert. Wir untersuchten daher, ob sich die Dauer der ERP auch auf die Vulnerabilität auswirkt, indem wir eine programmierte Ventrikelstimulation mit einem vorzeitigen Extrastimulus durchführten. Es ließ sich keine Korrelation zwischen der Inzidenz repetitiver Antworten und der Refraktärzeit erkennen. Nun ist die Aussagekraft der programmierten Stimulation noch umstritten, obwohl sie heute immer häufiger angewandt wird (Horowitz 1978 und 1980, Vandepol et al. 1980, Surawicz 1982). Es ist noch unklar, ob die repetitive Antwort allein als Indikator für das spontane Auftreten von Tachyarrythmien gewertet werden kann, wie Matta et al. es 1976 postulierte, oder ob nur die Auslösung einer ventrikulären Tachykardie wirklich zuverlässig die Identifizierung und die Beurteilung eines Behandlungserfolges erlaubt, wie z.B. Livelli et al. 1982 behauptet. Ruskin et al. (1981) weist darauf hin, daß die repetitive Antwort nur dann ein sensitiver Parameter ist, wenn eine programmierte Stimulation im Ventrikel stattfindet, nicht aber bei Sinusrhythmus oder Vorhofschrtrittmacher-induzierten Rhythmus. Auch Fleischmann et al. (1979) berichtet, daß sich die Kammerstimulation effektiver in der Auslösung rechtsventrikulärer Extrasystolen erweist als einzelne Stimuli bei Vorhofrhythmus. Eine Unterscheidung zwischen Reentry-Mechanismen im His-Purkinje-System und im Ventrikel sieht Farshidi et al. (1980) als entscheidend an. Während kreisende Erregungen im Reizleitungssystem als benigne zu werten sind, sind ventrikuläre Reentry-Mechanismen als pathologische Phänomene in enger Verbindung zu ventrikulären Arrhythmien einzuschätzen. Akhtar (1981) betont ebenfalls den Unterschied dieser beiden Mechanismen, stellt aber die Relevanz ventrikulärer Reentry-Phänomene für das Auftreten einer spontanen ventrikulären Tachykardie in Frage. Auch mit wievielen vorzeitigen Extra-

stimuli gearbeitet werden muß, um eine Gefährdung durch Arrhythmien vorhersagen zu können, ist umstritten. Vor kurzem wies Swerdlow et al. (1982) nach, daß ein dritter Extrastimulus im Vergleich zu einem oder zwei vorzeitigen Schlägen keine entscheidend neuen Aussagen provoziert. Da also Methoden und Verwertbarkeit programmierter Ventrikelstimulation noch mit so großer Unsicherheit behaftet sind, kann unser Ergebnis, daß ERP und Vulnerabilität in keinem Zusammenhang stehen, wohl nur als vorläufig betrachtet werden.

Insgesamt hat sich gezeigt, daß ein Einfluß klinischer Parameter - wie kardiale Grunderkrankung oder die Höhe des Plasma-Katecholaminspiegels - auf die Refraktärzeit nicht nachgewiesen werden kann. Umgekehrt kann aus dem Refraktärverhalten des Ventrikels keine Prognose hinsichtlich der Vulnerabilität gezogen werden, wobei evtl. mit intensiveren Stimulationsprotokollen diese Frage noch beantwortet werden könnte.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit der Entwicklung neuer antiarrhythmischer Substanzen und der Verbesserung der technischen Möglichkeiten zur Funktionsprüfung kardialer Strukturen wächst auch die Notwendigkeit zur genauen Analyse der elektrophysiologischen Eigenschaften des Herzens. Da die Refraktärzeit ein wichtiger und häufig angewandter Parameter nicht nur bei der Wirksamkeitsprüfung antiarrhythmisch wirksamer Medikamente ist, haben wir uns mit den Einflußfaktoren auf die effektive Refraktärperiode beschäftigt.

Einfluß der Stimulationsdauer auf die Refraktärzeit des rechten Ventrikels des Menschen.

Tierexperimentelle Studien haben einen kumulativen Effekt der Frequenz auf die Refraktärzeit bewiesen. Wir konnten diese Abhängigkeit der effektiven Refraktärperiode (ERP) von der Stimulationsdauer auch am menschlichen Ventrikel zeigen. Die ERP wies nach konstanter Ventrikelstimulation von einer Minute Dauer mit $239 \text{ ms} \pm 24$ eine signifikante Verkürzung gegenüber einer Stimulation von nur 4 QRS-Komplexen auf, nach der die ERP $270 \text{ ms} \pm 27$ betrug ($\Delta \text{ERP} = 31 \text{ ms} \pm 12$, $n = 27$; $p < 0.001$).

Diese Verkürzung der ERP nach längerer Stimulationsdauer konnte gezeigt werden, wenn die Ventrikelstimulation während spontanem Sinusrhythmus oder während eines Vorhofschrittmacher-induzierten Rhythmus durchgeführt wurde. Bei einer Änderung dieser Grundfrequenz stellt sich nach nur kurzer Ventrikelstimulation eine lineare Abhängigkeit der ERP von dem vorausgehenden RR-Intervall dar ($n = 27$; $r = 0.65$; $p < 0.01$). Diese lineare Abhängigkeit der ERP von der vorausgehenden Grundfrequenz nach nur 4 stimulierten Komplexen ist nach einer Minute Kammerstimulation verschwunden. Dies fällt mit dem Erreichen eines steady state bezüglich der ERP für die stimulierte Frequenz zusammen.

Eine länger dauernde Ventrikelstimulation verkürzt auch die QT-Zeit im Vergleich zur Kurzzeitstimulation signifikant: von $441.5 \text{ ms} \pm 27.5$ auf $413 \text{ ms} \pm 19$ ($n = 26$; $p < 0.001$). Allerdings ist das Ausmaß der QT-Zeit-Verkürzung erheblich geringer als das der ERP-Verkürzung. Dies zeigt der Quotient ERP/QT: ERP/QT nach Kurzzeitstimulation = 0.611 ± 0.047 , nach Dauerstimulation 0.576 ± 0.0425 , $n = 26$, $p < 0.001$).

Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und Refraktärverhalten

Weder für die kardiale Grunderkrankung noch für den basalen Katecholaminspiegel konnte ein Zusammenhang mit der Dauer der Refraktärzeit nachgewiesen werden. Es scheint, als ob sich nur schwerste Herzerkrankungen in einer komplexen Störung des Refraktärverhaltens niederschlagen. Der Einfluß verschiedener kardial wirksamer Medikamente wurde am Beispiel von β -Blockern und Atropin untersucht. Beide Substanzen allein oder die Kombination beider erhöhten die ERP deutlich im Vergleich zu einer nicht behandelten Kontrollgruppe. Signifikanz wurde für die Erhöhung der Gruppe β -Blocker und/oder Atropin nachgewiesen ($n = 23$, $p < 0.001$). Wie mit programmierter Ventrikelstimulation mit einzelnen vorzeitig einfallenden Extrastimuli geprüft wurde, scheint die Dauer der effektiven Refraktärperiode in keinem Zusammenhang zu der Inzidenz repetitiver Antworten zu stehen.

Bedeutung dieser Ergebnisse

Der hiermit nachgewiesene Einfluß des kumulativen Effektes auf die Refraktärzeit macht es erforderlich, daß Prüfverfahren, die mit der ERP als Prüfgröße arbeiten (z.B. bei der Wirksamkeitsprüfung eines Antiarrhythmikums), standardisiert durchgeführt werden. Dabei scheint eine Kurzzeitstimulation

eher physiologischen Verhältnissen zu entsprechen als eine Untersuchung im steady state. Die Dauer der Stimulation muß also neben der Frequenz als bestimmend für die effektive Refraktärperiode angesehen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABILDSKOV J. A.: The Prolonged QT Interval. Ann. Rev. Med. 30, 171 (1979)
2. AHNVE S.: Problems of QT-Measurement Circ. 66, 1138 (1982)
3. AKHTAR M., DAMATO A.N., BATSFORD W.P., RUSKIN J.N., OGUNKELU J.B.: A Comparative Analysis of Antegrade and Retro grade Conduction Patterns in Man. Circ. 52, 766 (1975)
4. AKHTAR M.: The Clinical Significance of the Repetitive Ventricular Response. Circ. 63, 773 (1981)
5. AMLIE J.P., REFSUM H., LANDMARK K.: Acebutol-induced changes in refractoriness and monophasic action potential of the right ventricle of the dog heart in situ. Cardio vasc. Res. 12, 493 (1978)
6. ANTONI H.: Funktion des Herzens, in: SCHMIDT R.F., THEWS G.: Physiologie des Menschen. 19. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1977)
7. AVENHAUS H., GROHMAN H., SEIBEL K.: Refraktärzeitbestimmungen des Herzens beim Menschen. Untersuchungen mit elektrischer Stimulation. Klin. Wochr. 46, 1267 (1968)
8. AVITALL B., LEVINE H.J., NAIMI S., DONAHUE R., PAUKER S., ADAM D.: Local Effects of Elektrical and Mechanical Stimulation on the Recovery Properties of the Canine Ventricle. Am J. Cardiol. 50, 263 (1982)

9. BERTEL O., BÜHLER F.R., STEINER A.; BAITSCH G., RITZ R., BURKART F.: Vielfach gesteigerte Plasmakatecholaminwerte bei Myokardinfarkt mit Kammerflimmern; Verdoppelung schon bei Intensivüberwachung. Schweiz. med. Wschr. 108, 1729 (1978)
10. BISSETT J.K., DE SOYZA N., KANE J.J., MURPHY M.L.: Altered Refractory Periods in Patients with Short P-R Intervals and Normal QRS Complex. Am J. Cardiol. 35, 487 (1975)
11. BISSETT J.K., DE SOYZA N. D.B., KANE J.J., MURPHY M.L.: Electrophysiology of atropine. Cardiovasc. Res. 9, 73 (1975)
12. BISSETT J.K., KANE J.J., DE SOYZA N., McCONNELL J.R., SCHMITT N.: Experimental Production of Manifest and Concealed Ventricular Rhythms in Man. J. Electrocardiol. 10, 111 (1977)
13. BISSETT J.K., DE SOYZA N.D.B., KANE J.J., McCONNELL J.R., DOHERTY J.E.: Effect of digitalis on human ventricular refractoriness. Cardiovasc. Res. 12, 288 (1978)
14. BLAIR R.W., SHIMIZU T., BISHOP V.S.: The Role of Vagal Afferents in the Reflex Control of the Left Ventricular Refractory Period in the Cat. Circ. Res. 46, 378 (1980)
15. BLAIR H.A., WEDD A.M., YOUNG A.C.: The relation of the QT-interval to the refractory period, the diastolic interval, the duration of contraction and the rate of beating in heart muscle. Am J. Physiol. 132, 157 (1941)

16. BOYETT M.R., JEWELL B.R.: A study of the factors responsible for rate-dependent shortening of the action potential in mammalian ventricular muscle. *J. Physiol* 285, 359 (1978)
17. BÜCHNER M., EFFERT S.: Zur Erregbarkeit des menschlichen Herzens. Elektrokardiographische Studien nach Schrittmacher-Implantation. *Z. Kreislaufforsch.* 54, 876 (1965)
18. BURGESS M.J., GREEN L.S., MILLAR K., WYATT R., ABILDSKOV A.J.: The sequence of normal ventricular recovery. *Am Heart J.* 81, 660 (1972)
19. CAGIN N.A., KUNSTADT D., WOLFISH P., LEVITT B.: The influence of heart rate on the refractory period of the atrium and A-V conducting system. *Am Heart J.* 85, 358 (1973)
20. CANNOM D.S., GOLDRAYER B.N., DAMATO A.N.: A demonstration of differential refractoriness within a single fascicle of the human ventricular specialized conduction system. *Am Heart J.* 89, 779 (1975)
21. CARMELIET E., VEREECKE J.: Adrenalin and the Plateau Phase of the Cardiac Action Potential. Importance of Ca^{++} , Na^{+} and K^{+} -Conductance. *Pflügers Arch*, 313, 300 (1969)
22. CHEER S.N., DIEUAIDE F.R.: Studies on the Electrical Systole ("Q-T"-Interval) of the Heart. IV. The Effect of Digitalis on Its Duration in Cardiac Failure. *J. Clin. Invest.* 11, 1241 (1932)

23. CRANFIELD P.F., HOFFMANN B.F.: Propagated repolarization in heart muscle. *J. Gen. Physiol.* 41, 633 (1958)
24. CRYER P.E.: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N. Engl. J. Med.*, 303, 436 (1980)
25. CONTI C.R., GROSSMANN W.: Percutaneous Approach and Transseptal Catheterization, in: GROSSMANN W. (ed.): *Cardiac Catheterization and Angiography*. Lea & Febinger, Philadelphia (1980)
26. DECK K.A., TRAUTWEIN W.: Ionic Currents in Cardiac Excitation. *Pflügers Arch.* 280, 63 (1964)
27. DEITMER J.W., ELLIS D.: The intracellular sodium activity of cardiac Purkinje Fibres during inhibition and re-activation of the Na-K pump. *J. Physiol.* 284, 241 (1978)
28. DENES P., WU D., DHINGRA R., PIETRAS R., ROSEN K.M.: The Effects of Cycle Length on Cardiac Refractory Periods in Man. *Circ.* 49, 32 (1974)
29. DRESSLER W., JONAS S.: Observations in patients with implanted pacemaker. II. Effective refractory period and full recovery time of ventricular myocardium calculated from clinical tracings. *Am. Heart J.* 67, 724 (1964)
30. DREW T.M., JOSEPHSON M.E., HOROWITZ L.N., KASTOR J.A., HERLING J.: The significance of the ventricular repetitive response to programmed ventricular stimulation. (Abstract) *Clin. Res.* 25, 218 A (1977)

31. DUDEL J.: Erregung von Nerv und Muskel, in: SCHMIDT R.F., THEWS G.: Physiologie des Menschen. 19. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1977)
32. FARSHIDI A., MICHELSON E.L., GREENSPAN A.M., SPIELMANN S.R., HOROWITZ L.N., JOSEPHSON M.E.: Repetitive responses to ventricular extrastimuli: incidence, mechanism and significance. Am Heart J. 100, 59 (1980)
33. FISCH C., EDMANDS R.E., GREENSPAN K.: The Effect of Change in Cycle Length on the Ventricular Action Potential in Man. Am. J. Cardiol. 21, 525 (1968)
34. FISHER J.D.: Role of Electrophysiologic Testing in the Diagnosis and Treatment of Patients With Known and Suspected Bradycardias and Tachycardias. Prog. Cardiovasc. Dis. 24, 25 (1981)
35. FLEISCHMANN D.W., POP T., MARSCHALL H.U., WIESENER M.U., de BAKKER J.M.T., ERBEL R.: Über die Vulnerabilität der menschlichen Herzkammer bei vorzeitiger Stimulation. Elektrophysiologische Befunde. Z. Kardiol. 68, 419 (1979)
36. FLEISCHMANN D.W., GROSSER K.D.: Refractoriness of ventricular extrasystoles during antiarrhythmic therapy. (unveröffentlicht, 1981)
37. FOZZARD H.A., HIRAOKA M.: The positive dynamic current and its inactivation properties in cardiac Purkinje fibres. J. Physiol. 234, 569 (1973)
38. FRANZ M., SCHÖTTLER M., SCHAEFER J., SEED W.A.: Simultaneous Recording of Monophasic Action Potentials

and Contractile Force from the Human Heart. Klin. Wschr. 58, 1357 (1980)

39. GALLAGHER J.J., DAMATO A.N., VARGHESE P.J., LAU S.H.: Localization of an area of maximum refractoriness or "gate" in the ventricular specialized conduction system in man. Am. Heart J. 84, 310 (1972)
40. GIBBS C.L., JOHNSON E.A.: Effect of Changes In Frequency in Stimulation Upon Rabbit Ventricular Action Potential. Circ. Res. 9, 165 (1961)
41. GILMORE J.P., GERLINGS E.D.: Influence of interstimulus interval on myocardial potassium balance. Am J. Physiol. 217, 136 (1969)
42. GREENE H.L., REID P.R., SCHAEFFER A.H.: The Repetitive Ventricular Response in Man. A predictor of Sudden Death. N. Engl. J. Med. 299, 729 (1978)
43. GREENSPAN A.M., CAMARDO J.S., HOROWITZ L.N., SPIELMANN S.R., JOSEPHSON M.E.: Human Ventricular Refractoriness: Effects of Increasing Current. Am. J. Cardiol. 47, 244 (1981)
44. GROHMAN H.W., THEISEN K., HALBRITTER R.; KOCZOREK K., JAHRMÄRKER H.: Zum Verhalten der Refraktärzeit des menschlichen Herzens unter Aldiene-Kalium, in: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists. Excerpta medica, Amsterdam (1971)
45. GROHMANN H.W.: Diagnostischer und therapeutischer Wert der elektrischen Vorhofstimulation bei Herzrhythmusstörungen (Habilitationsschrift). Ludwig Maximilians-Universität München (1973)

46. GUSS S.B., KASTOR J.A., JOSEPHSON M.E., SCHARF D.L.: Human Ventricular Refractoriness. Effects of Cycle Length, Pacing Site and Atropine. *Circ.* 53, 450 (1976)
47. HAN J., deJALON P.G., MOE G.K.: Adrenergic Effects on Ventricular Vulnerability. *Circ. Res.* 14, 516 (1964)
48. HAN J., MOE G.K.: Cumulative effects of cycle length on refractory periods of cardiac tissues. *Am. J. Physiol.* 217, 106 (1969)
49. HODGKIN A.L., HUXLEY A.F.: The components of membrane conductance in the giant axon of loligo. *J. Physiol.* 116, 473 (1952)
50. HODGKIN A.L., HUXLEY A.F.: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117, 500 (1952)
51. HODGKIN A.L., KEYNES R.D.: Active transport of cations in giant axons from sepia and loligo. *J. Physiol.* 167, 28 (1955)
52. HOFFMAN B.F., KAO C.Y., SUCKLING E.E.: Refractoriness in Cardiac Muscle. *Am J. Physiol.* 190, 473 (1957)
53. HOFFMAN B.F., CRANFIELD P.F.: Electrophysiology of the Heart. McGraw Hill Book Company, New-York-Toronto-London (1960)
54. HOFFMAN B.F., CRANFIELD P.F.: The Physiological Basis of Cardiac Arrhythmias. *Am J. Med.* 37, 670 (1964)

55. HOLTER N.J.: New Method for Heart Studies. Science 134, 1214 (1961)
56. HOROWITZ L.N., JOSEPHSON M.E., FARSHIDI A., SPIELMANN S.R., MICHELSON E.L., GREENSPAN A.M.: Recurrent Sustained Ventricular Tachycardia. 3. Role of the Electrophysiologic Study in Selection of Antiarrhythmic Regimes. Circ. 58, 986 (1978)
57. HOROWITZ, L.N., JOSEPHSON M.E., KASTOR J.A.: Intracardiac electrophysiologic studies as a method for the optimization of drug therapy in chronic ventricular arrhythmia. Prog. in Cardiovasc. Dis. 23, 81 (1980)
58. HURST J.W. The Heart. 4th ed. McGraw Hill Book Company, New York-Toronto-London (1978)
59. ISENBERG G.; TRAUTWEIN W.: The Effect of Dihydro-Ouabain and Lithium-Ions on the Outward Current in Cardiac Purkinje Fibers. Pflügers Arch. 350, 41 (1974)
60. JAHRMÄRKER H., THEISEN K.: Influence of Canrenoate-K on the Refractory Period of the Human Heart, in: SIEGENTHALER W. (ed): Diuretics in Research and Clinics. International Boehringer Mannheim Symposia. Thieme Verlag, Stuttgart (1977)
61. JANSE, M.J., von der STEEN A.B.M., van DAM R.T., DURRER D.: Refractory Period of the Dog's Ventricular Myocardium Following Sudden Changes in Frequency. Circ. Res. 24, 251 (1969)
62. JANSE M.J.: Influence of the Direction of the Atrial Wave Front on A-V Nodal Transmission in Isolated Hearts of Rabbits. Circ. Res. 25, 493 (1969)

63. JANSE M.J.: The effect of changes in heart rate on the refractory period of the heart. Academisch Proefschrift. Mondeel-Offsetdrukkerij. Amsterdam (1971)
64. JANSEN J.F., CHRISTENSEN N.J., HESSE B.: Determinants of coronary sinus noradrenaline in patients with ischemic heart disease: Coronary sinus catecholamine concentration in relation to arterial catecholamine concentration, pulmonary oxygen saturation and left end-diastolic pressure. Card. Res. 12, 415 (1978)
65. KASTOR A.J., JOSEPHSON M.E., GUSS S.B., HOROWITZ L.N.: Human Ventricular Refractoriness. II. Effects of Procainamide. Circ. 56, 462 (1977)
66. KATZ A.: Physiology of the Heart. Raven Press, New York (1977)
67. KLINE R.P., COHEN I., FALK R., KUPERSMITH J.: Activity-dependent extracellular K⁺ fluctuations in canine Purkinje fibres. Nature 286, 68 (1980)
68. KOCH-WESER J.: Drug therapy. Disopyramide. N. Engl. J. Med, 300, 957 (1979)
69. KRIKLER D.M., CURRY P.V.L.: Torsade de pointes, an atypical tachycardia. Br. Heart J. 38, 117 (1976)
70. KUNZE D.L.: Rate-Dependent Changes in Extracellular Potassium in the Rabbit Atrium. Circ. Res. 41, 122 (1977)
71. LANGER G.A., BRADY A.J.: Potassium in Dog Ventricular Muscle: Kinetic Studies of Distribution and Effects

of Varying Frequency on Concentration and Potassium concentration of Perfusate. Circ. Res. 18, 164 (1966)

72. von LEITNER E.R.: Nicht-invasive Verfahren einschließlich Holter-Monitoring, in: LÜDERITZ B. (Hrsg.): Herzrhythmusstörungen. Handbuch der inneren Medizin. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1983)
73. LIVELLI F.D., BIGGER J.T., REIFFEL J.A., GANG E.S., PATTON J.N., NOETHLING P.M., ROLNITZKY L.M., GLIKLICH J.I.: Response to Programmed Ventricular Stimulation: Sensivity, Specificity and Relation to Heart Disease. Am. J. Cardiol. 50, 452 (1982)
74. LOWN B., WOLF M.: Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circ. 44, 130 (1971)
75. LÜDERITZ B.: Elektrische Stimulation des Herzens. Diagnostik und Therapie kardialer Rhythmusstörungen. Springer, Heidelberg-Berlin-New York (1979)
76. LÜDERITZ B.: Betarezeptorenblocker und Antiarhythmika, in: LÜDERITZ B. (Hrsg.): Herzrhythmusstörungen, Handbuch der inneren Medizin. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1983)
77. MANION C.V., WHITSETT T.L., WILSON M.F.: Applicability of correcting the QT intervall for heart rate. Am. Heart J. 99, 678 (1980)
78. MARTINS J.B., ZIPES D.P.: Epicardial Phenol Interrupts Refractory Period Responses to Sympathetic but Not Vagal Stimulation in Canine Left Ventricular Epicardium and Endocardium. Circ. Res. 47, 33 (1980)

79. MATTA R.J., VERRIER R.L., LOWN B.: Repetitive extra-systole as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. *Am. J. Physiol.* 230, 1469 (1976)
80. McDONALD I.F., TRAUTWEIN W.: The potassium current underlying delayed rectification in cat ventricular muscle. *J. Physiol.* 274, 217 (1978)
81. MENDEZ C., GRUHZIT C.C., MOE G.K.: Influence of Cycle Length Upon Refractory Period of Auricles, Ventricles, and A-V Node in the Dog. *Am. J. Physiol.* 184, 287 (1956)
82. MOORE E.N., PRESTON J.B., MOE G.K.: Durations of Transmembrane Action Potentials and Functional Refractory Periods in Canine False Tendon and Ventricular Myocardium: Comparisons in Single Fibers. *Circ. Res.* 17, 259 (1965)
83. NAUMANN D'ALNONCOURT C., ZIERHUT W., LÜDERITZ B.: "Torsade de pointes" tachycardia. Re-entry or focal activity? *Br. Heart J.* 48, 213 (1982)
84. NAUMANN D'ALNONCOURT C.: Elektrophysiologie der Zellmembranen, in: LÜDERITZ (Hrsg.): *Herzrhythmusstörungen*, Handbuch der inneren Medizin, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1983)
85. NAUMANN D'ALNONCOURT C.: Pathogenese von Herzrhythmusstörungen, in: *ibid.*
86. NAYLER W.G.: The ionic basis of contractibility, relaxation and cardiac failure, in: ROSENBAUM B. (Hrsg.): *Frontiers of cardiac elektrophysiology. Developments in Cardiovascular medicine*. Martinus Nijhoff

Publishers, Boston - The Hague-Dordrecht - Lancaster (1975)

87. NEW W., TRAUTWEIN W.: Inward Membrane Currents in Mammalian Myocardium. *Pflügers Arch.* 334, 1 (1972)
88. NIEDERGERKE R.: Movements of Ca in beating ventricles of the frog. *J. Physiol* 167, 551 (1963) -
89. NOBLE D.: A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fiber action and pacemaker potentials. *J. Physiol.* 160, 317 (1962)
90. NOBLE D., TSIEN R.W.: Outward membrane currents activated in the plateau range of potentials in cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol.* 200, 205 (1969)
91. PAMINTUAN J.C., DREIFUS L.S., WATANABE Y.: Comparative Mechanisms of Antiarrhythmic Agents. *Am. J. Cardiol.* 26, 512 (1970)
92. PEPER K., TRAUTWEIN W.: A Membrane Current Related to the Plateau of the Action Potential of Purkinje Fibers. *Pflügers Arch.* 303, 108 (1968)
93. PEULER J.D., JOHNSON G.A.: Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamin. *Life Science* 21, 625 (1977)
94. PRZYBYLSKI J., CHIALE P.A., ELIZARI H.V., ROSENBAUM M.B.: Physiological properties of accessory pathways, in: ROSENBAUM (Hrsg.): *Frontiers of cardiac elektrophysiology. Developments in Cardiovascular medicine*. Martinus Nijhoff Publishers, Boston - The Hague-Dordrecht - Lancaster (1983)

95. RANG H., RITCHIE J.M.: On the electrogenic sodium pump in mammalian non-myelated nerve fibres and its activation by various external cations. *J. Physiol.* 196, 183 (1968)
96. REUTER H.: The dependence of slow inward current in Purkinje fibres on the extracellular calcium-concentration. *J. Physiol.* 192, 479 (1967)
97. REUTER H., SCHOLZ H.: A study of the ion selectivity and the kinetic properties of the calcium dependent slow inward current in mammalian cardiac muscle. *J. Physiol.* 264, 17 (1977)
98. ROBERTSON D., JOHNSON G.A., ROBERTSON R.M., NIES A.S., SHAND D.G., OATES J.A.: Comparative Assessment of Stimuli That Release Neuronal and Adrenomedullary Catecholamines in Man. *Circ.* 59, 637 (1979)
99. ROMOFF M.S., KEUSCH G., CAMPESE V.M., WANG M-S., FRIEDLER R.M., WEIDMANN P., MASSRY S.G.: Effect of Sodium Intake on Plasma Catecholamines in Normal Subjects. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 48, 26 (1979)
100. ROSENBAUM M.B., BLANCO H.H., ELIZARI H.V., LAZZARI J.O., VETILLI H.M.: Electronic modulation of ventricular repolarization and cardiac memory, in: ROSENBAUM M.B. (Hrsg.): *Frontiers of cardiac electrophysiology. Developments in cardiovascular medicine.* Martinus Nijhoff Publishers, Boston - The Hague-Dordrecht - Lancaster (1983)
101. ROSENBLUETH A.: Functional Refractory Periods of Cardiac Tissues. *Am. J. Physiol.* 194, 171 (1958)

102. ROUGIER O., VASSORT G., GARRIER D., GARGOUIL Y.M.,
CORABOEUF E.: Existence and Role of a Slow Inward
Current During the Frog Action Potential. *Pflügers*
Arch. 308, 91 (1969)
103. ROSKOVEC A.: Problems of QT Measurements. *Circ.* 66,
1138 (1982)
104. RUSKIN J.N., DiMARCO J.P., GARAN H.: Repetitive Responses to Single Ventricular Extrastimuli in Patients with Serious Ventricular Arrhythmias: Incidence and Clinical Significance. *Circ.* 63, 767 (1981)
105. RYDÉN L.; OLSSON B., KVASNICKA J.: Elektrophysiological effects of the antiarrhythmic agent QX-572 in the human heart with special reference to rate-induced changes in effective refractory periods. *Cardio-vasc. Res.* 9 , 81 (1975)
106. SACHS L.: Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendungen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1978)
107. SASYNIUK B., MENDEZ C.: A Mechanism for Reentry in Canine Ventricular Tissue. *Circ. Res.* 28, 3 (1971)
108. SCHMIDT R.F.: Grundriß der Neurophysiologie. 4. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1977)
109. SCHMIDT R.F., THEWS G.: Physiologie des Menschen. 19. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1977)
110. SEIPEL L.: His-Bündel-Elektrographie und intrakardiale Stimulation. Thieme, Stuttgart-New York (1978)

111. SENGES J.; CZYGAN E.: Kleines Arrhythmie-Seminar. Medikamentöse Therapie von tachykarden Rhythmusstörungen. Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden-Köln-New York (1982)
112. SIMONSON E., CADDY L.D., WOODBURY M.: The normal Q-T interval. Am Heart J. 6, 747 (1962)
113. SIMSON M.B., SPEAR J., MOORE N.: The Relationship between Atrioventricular Nodal Refractoriness and the Functional Refractory Period in the Dog. Circ. Res. 44, 121 (1979)
114. SINGER S.J., NICOLSON G.L.: The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes. Science 175, 720 (1972)
115. SPEAR J.F., MOORE E.N., HOROWITZ L.N.: Effect of Current Pulses Delivered During the Ventricular Vulnerable Period Upon the Ventricular Fibrillation Threshold. Am. J. Cardiol. 32, 814 (1973)
116. STEINBECK G.: Invasive Verfahren. in: LÜDERITZ B. (Hrsg.): Herzrhythmusstörungen, Handbuch der inneren Medizin. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1983)
117. SURAWICZ B.: Intracardiac Extrastimulation Studies: How To? Where? By Whom? Circ. 65, 428 (1982)
118. SURAWICZ B.: Role of sodium- and calcium-mediated action potentials in clinical arrhythmias, in: ROSENBAUM B.: Frontiers of cardiac electrophysiology. Development in cardiovascular medicine. Martinus Nijhoff Publishers, Boston - The Hague-Dordrecht - Lancaster (1983)

119. SURAWICZ B.: (pers. Korrespondenz, 1983)
120. SWERDLOW C.D., BLUM J., WINKLE R.A., GRIFFIN J.C., ROSS D.L., MASON J.W.: Decreased incidence of antiarrhythmic drug efficacy at electrophysiologic study with the use of a third extrastimulus. Am. Heart J. 104, 1004 (1982)
121. SZENTIVANYI H., PACE J.B., WECHSLER J.S., RANDALL W.C.: Localized Myocardial Responses to Stimulation of Cardiac Sympathetic Nerves. Circ. Res. 21, 691 (1967)
122. THEISEN K.: Untersuchungen zum Syndrom der inhomogenen Repolarisation (Habilitationsschrift) Ludwig Maximilians-Universität München (1975)
123. THEISEN K., ZACOUTO F., GROHMANN H., JAHRMÄRKER H.: Refraktärzeitbestimmung bei absoluter Arrhythmie mit ortonrythmischer Serienstimulation. Klin. Wschr. 52, 1082 (1974)
124. THEISEN K., KOTZUR J., VOGLER A., JAHRMÄRKER H.: Untersuchungen zur Frequenzabhängigkeit der Refraktärperiode des rechten Ventrikels beim Menschen (Abstract). Z. Kardiol. 71, 241 (1982)
125. THEISEN K., VOGLER A., KOTZUR J.: Effect of Pacing Duration on Right Ventricular Effective Refractory Period in Man. Klin. Wschr. 62, 773 (1984)
126. THOMAS J.A., MARUS B.H.: Plasma Norepinephrine in Congestive Heart Failure. Am. J. Cardiol. 41, 233 (1978)

127. TRITTHART H.: Wirkumsspektren von Antiarrhythmika und Betarezeptorenblockern, in: LÜDERITZ B.: Herzrhythmusstörungen, Handbuch der inneren Medizin. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1983)
128. TRAUTWEIN W., DUDEL J.: Aktionspotential und Mechanogramm des Warmblüterherzens als Funktion der Schlagfrequenz. Pflügers Arch. 260, 24 (1954)
129. TRAUTWEIN W.: Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser. Ergebn. Physiol. 51, 131 (1961)
130. TRAUTWEIN W.: Erregungsphysiologie des Herzens, in: Physiologie des Menschen, Bd. 3, Herz und Kreislauf, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1972)
131. TRAUTWEIN W.: Membrane Currents in Cardiac Muscle Fibers. Physiol. Rev. 53, 793 (1973)
132. VANDEPOL C.J., FARSHIDI A., SPIELMANN S.R., GREENSPAN A.M., HOROWITZ L.N., JOSEPHSON M.E.: Incidence and Clinical Significance of Induced Ventricular Tachycardia. Am. J. Cardiol, 45, 725 (1980)
133. VICK, R.L.: Action Potential Duration in Canine Purkinje Tissue: Effects of Preceding Excitation. J. Electrocardiol. 4, 105 (1971)
134. WEIDMANN S.: The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium-carrying system. J. Physiol. 127, 213 (1955)
135. WHITE P.D., MUDD S.G.: Observations on the effect of various factors on the duration of the electrical

systole of the heart as indicated by the length of the Q-T interval of the electrocardiogram. J. Klin. Invest. 7, 387 (1929)

136. WIENER I., KUNKES S., RUBIN D., KUPERSMITH J., PACKER M., PITCHON R., SCHWEITZER P.: Effects of Sudden Change in Cycle Length on Human Atrial, Atrioventricular Nodal and Ventricular Refractory Periods. Circ. 64, 245 (1981)
137. WIT A.L., WEISS M.B., BERKOWITH W.D., ROSEN K.M., STEINER C.: Patterns of Atrioventricular Conduction in the Human Heart. Circ. Res. 27, 345 (1970)
138. ZIPES D.: Role of the autonomic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmias, in: ROSENBAUM (Hrsg.): Frontiers of cardiac electrophysiology. Developments in cardiovascular medicine. Martinus Nijhoff Publishers. Boston - The Hague-Dordrecht - Lancaster (1983)

LEBENS LAUF

Ich wurde am 05.01.1958 als zweites Kind von Frau Ellen Vogler und Dipl.-Ingenieur Günter Heinrich Vogler in Heilbronn/Neckar geboren.

In Ingolstadt besuchte ich von 1964-1968 die Paul Gerhardt-Volksschule und anschließend das humanistische Reuchlin-Gymnasium, das ich 1978 mit dem Abitur abschloß. In diese Zeit (1975/76) fällt auch ein einjähriger Studienaufenthalt in den USA.

Im September 1978 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München auf, wo ich 1980 das Physikum, 1981 das I., 1984 das II. und im April 1985 das III. Staatsexamen ablegte.

Seit Juni 1985 bin ich als Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München tätig.

